TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

261

DES FACTEURS EXTRA-RÉNAUX DE LA DIURÈSE PAR LES SELS DE MERCURE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René DURON
Né à DÉSERTINES, le 27 Juin 1902

Président : M. LOEPER, *Professeur.*

PARIS
LES ATELIERS D'IMPRESSIONS LOUIS SEVE
20, rue Charcot, 20

1929

A MES PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Médecin des Hôpitaux,

Professeur de Thérapeutique Médicale,

Officier de la Légion d'Honneur.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

René DURON

Des facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Des facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure

par René DURON

INTRODUCTION

De nombreux travaux, ces dernières années, ont donné une nouvelle impulsion à la question des diurétiques mercuriels. Cette question, il est vrai, n'est pas nouvelle. Jendrassik, déjà, en 1886, utilisait les propriétés diurétiques des sels de mercure et se servait du calomel pour traiter les hydropisies des cardiaques lorsque la digitale échouait. Loin de nous, la pensée de reprendre l'histoire complète et si souvent écrite de ces sels de mercure ; nous noterons seulement que Germain Sée, Huchard, les utilisaient dans le traitement des œdèmes d'origine cardiaque, alors que Courtois-Suffit, Gallavardin, Mr. Millian, se servent du cyanure de mercure pour traiter les cirrhoses ascitogènes, qu'elles soient d'origine syphilitique ou non, et dans l'un et l'autre cas, ils publient des résultats fort encourageants ; cependant, aucun de ces diurétiques ne parvient à s'imposer de façon définitive : c'est que ces diurèses dûes à des sels mercuriels à formule simple, n'étaient pas toujours « sans lendemain » ! On observa quelques graves accidents d'hydrargyrisme, et en 1927, Martin, dans une thèse faite sous l'inspiration de M. le professeur Carnot, prononçait l'anathème contre le cyanure de mercure qu'il rendait responsable des

pires méfaits sur la cellule hépatique, et de fait, il citait une dizaine d'observations montrant que des cirrhoses ascitogènes allaient rapidement à une terminaison fatale, que l'insuffisance hépatique brûlait les étapes au bout de deux à trois injections de cyanure de mercure. Un ou deux cas avaient échappé à cette effroyable règle ! sans que pour cela l'action du mercure se fût révélée merveilleuse ! Allait-on le proscrire définitivement de la thérapeutique des cirrhoses ? Non, car depuis une dizaine d'années, de longues recherches auxquelles sont attachés les noms de Bernheim, Brunn, Hersky, Rosenberg, Grunke, ont établi l'efficacité et l'innocuité relatives des composés organo-mercuriels de la série cyclique, dans lesquels la toxicité propre du métal subit une atténuation presque totale. C'est ainsi que virent le jour : le Novasurol, le Salyrgan et enfin en France, le « 440 B » ou Neptal. Pourtant, parmi ces derniers, le Novasurol ne paraît pas exempt de toxicité, il a provoqué un certain nombre d'accidents malgré son efficacité thérapeutique réelle ; le Salyrgan paraît moins toxique, mais outre que, d'origine allemande, il est difficile de s'en procurer en France, on lui reproche aussi « d'être douloureux en injection intra-musculaire, et d'avoir une action diurétique passagère, ce qui oblige à répéter les injections à courts intervalles ». Enfin, le 440 B préparé en France par M. Fourneau semble avoir été préféré aux deux précédents par la majorité des cliniciens de notre pays ; il fut présenté dans le commerce par les établissements Poulenc, sous le nom déposé de « Neptal ». Au cours de notre travail nous emploierons indifféremment l'un où l'autre terme.

Les composés organo-mercuriels de la série cyclique, dès leur apparition furent l'objet de nombreux et divers travaux.

M. le professeur Tiffenau en entreprit l'étude pharmacologique, M. le professeur Carnot et ses élèves les appliquèrent à la clinique : ils publièrent des résultats très favorables quant à l'activité du produit, résultats confirmés par MM .Lian et Fiessinger.

Citons, en outre, plusieurs thèses inaugurales : celle de Nick (de Lille) et de Bélitrandi (de Bordeaux), con-

sacrées au 440 B, et enfin la thèse de Schmidl (Paris, 1927) où l'auteur étudie la toxicité du Salyrgan, du Novasurol, du Neptal, et analyse de nombreuses observations cliniques.

Or, si les travaux modernes ont bien analysé l'action diurétique des sels mercuriels, ils ont encore peu insisté sur le mécanisme de cette diurèse, et en dehors des travaux de MM. Lecène, d'Allaines et Wolfromm, d'une part, et ceux de MM. Chabanier, Lebert et Lumière, de l'autre, qui se sont faits les défenseurs de la théorie rénale, nous ne trouvons pas dans la littérature, vérifiées les hypothèses des partisans de la théorie extra-rénale.

« Le mode d'action des diurétiques mercuriels n'est « pas encore bien connu ; son étude ne manque cepen- « dant pas d'intérêt pratique » (Nick, thèse de Lille, 1928). Auparavant, Schmidl terminait sa thèse en regret- « tant de ne pouvoir apporter de résultats définitifs « touchant le problème si intéressant du mécanisme de « la diurèse provoquée par les sels de mercure...

« Nous ne savons pas d'une manière certaine sur quel « organe ou quelle partie de notre économie, agissent « ces diurétiques. »

Il nous a donc paru utile de reprendre sur les conseils de notre maître, le professeur Lœper, le problème intéressant du mécanisme de la diurèse par les sels de mercure. Nous avons plus particulièrement étudié les facteurs extra-rénaux de cette diurèse, ceux qui nous ont paru devoir être retenus, c'est-à-dire :

Le facteur hépathique ;

Nous nous proposons de noter ce qui se passe au niveau des tissus, après injection de sels mercuriels, et de rechercher les variations de la quantité de calcium dans le sang, calcium dont Blum, de Strasbourg, a bien démontré les propriétés diurétiques.

LA THEORIE RENALE

Nous ne rejetons pas, *a priori*, la théorie rénale, et si nous n'avons pas étudié la fonction du rein, c'est que d'assez nombreuses recherches ont été faites et que nous pouvons tenir pour définitivement acquis des résultats, dont la constance n'a pas varié et qui ont des défenseurs convaincus et des adversaires non moins déterminés.

Il nous paraît juste, néanmoins, d'exposer les arguments de la théorie rénale, et nous ne pouvons mieux faire que de citer l'analyse de la discussion de la Société Française d'urologie (*Presse Médicale*, 11 février 1928) « M.Chabanier, Mlle Lebert et Lumière ont étudié sur « trois malades, l'action de l'injection de neptal sur « l'élimination de l'eau, de l'urée, des chlorures, du « sodium et de l'acide urique. L'injection du produit « provoque une polyurie formidable. *Tout le phéno-* « *mène semble se passer au niveau du rein :* la teneur « du sang en eau n'est pas augmentée. Le neptal « provoque sans doute, un abaissement du seuil de l'eau « non une amélioration de sa constante, car, on voit « monter la constante uréique et on sait que toutes les « constantes sont solidaires. En effet, la concentration « et le débit uréique s'abaissent, tandis que l'azotémie « s'élève. Il en résulte une élévation de la constante qui « ne retrouve sa valeur antérieure qu'au bout de quel- « ques jours plus tard, et beaucoup plus lentement si « on fait des injections de neptal trop rapprochées. Le « neptal entraîne donc une altération de la fonction uréo-sécrétoire.

« Par contre, en dépit de la polyurie la concentration « des chlorures s'élève considérablement (six à dix fois « la concentration antérieure). La chlorurémie ne varie « pas ou même s'abaisse un peu. *C'est là encore un* « *phénomène rénal.* Le seuil des chlorures s'abaisse « notablement, l'élémination du sodium et de l'acide « urique est modifiée comme celles des chlorures. »

« La conclusion qui s'impose est que, le neptal déter-
« mine une augmentation de l'élimination de toutes
« les substances à seuil, une dépression de tous les
« seuils ; mais il entraîne en même temps une néphrite
« fonctionnelle qui se traduit par une diminution de
« l'excrétion de l'urée, substance sans seuil : *toute l'ac-*
« *tion du produit porte sur le rein, il n'y a nulle modi-*
« *fication du métabolisme des protéïques.* »

Les constatations de MM. Lecène, d'Allaines et Wolfromm sont d'accord avec celles de M.Chabanier et de ses collaborateurs, ils pensent qu'il est prudent de surveiller la constante d'Ambard et l'azotémie au cours du traitement mercuriel.

Il n'est pas invraisemblable d'admettre, que le rein joue un rôle dans la diurèse mercurielle : nul n'ignore en effet que le mercure est un des poisons qui agissent avec prédilection sur la cellule rénale. Une intoxication mercurielle de gravité même moyenne se manifeste par une hypertrophie du rein dont la consistance devient molle ; la zone pyramidale présente une congestion intense, sa couleur lie de vin la distingue aisément de la couche corticale qui est pâle et plus épaisse. A l'examen histologique on découvre des lésions de néphrite parenchymateuse aiguë ; l'épithélium des tubes contournés est le plus souvent complètement dégénéré et nécrosé ; la capsule de Bowmann est distendue par un transsudat hémorragique et albumineux, il y a prolifération de ses cellules qui dégénèrent ensuite si l'intoxication persiste. Les tubes droits sont dilatés et remplis de débris cellulaires. « Une lésion assez spéciale à l'in-
« toxication mercurielle est la présence dans le rein
« de concrétions calcaires dans les cellules épithéliales
« et même lorsque la survie a été assez longue dans
« les tubes droits, où elles s'assemblent en formant
de véritables cylindres calcaires, visibles parfois à l'œil nu ».

Ainsi une intoxication légère et limitée du parenchyme rénal peut stimuler l'activité de celui-ci et déterminer une néphrite fonctionnelle passagère, celle-ci provoque alors une élévation de la constante d'Ambard et de

l'azotémie que l'on observe parfois au cours du traitement mercuriel. Il faut remarquer cependant que l'on n'observe pas toujours des modifications de la constante d'Ambard et de l'urée sanguine, pas plus que l'on ne retrouve de l'albumine et de la cylindrurie chez tous les malades observés. D'ailleurs l'élévation du taux de l'urée sanguine que nous avons observée chez quelques-uns de nos malades après injection de 440 B ne saurait, croyons-nous, être toujours interprétée comme un signe de néphrite et d'altération du rein ; nous verrons en effet que le taux de l'urée urinaire est généralement augmenté, et il est logique d'admettre qu'il y a parallélisme entre l'augmentation de l'urée sanguine et de l'urée des urines.

Quoiqu'il en soit il semble légitime d'admettre que le rein joue un rôle dans la diurèse mercurielle, il importe également de surveiller la constante et l'urée sanguine, comme il sera utile — nous le verrons plus loin — de tenir compte du coefficient azoturique.

Mais nous avons peine à croire que « toute l'action du produit porte sur le rein » et nous allons montrer maintenant, par quelques observations et expériences que tout de même il se passe quelque chose ailleurs dans notre économie au niveau du foie et des tissus. C'est aussi l'avis de M. Pujol qui pense que le 440 B n'agit ni sur le cœur, ni sur le rein, mais, modifie probablement l'équilibre aqueux des tissus par les hydratations de leurs albumines (presse médicale du 30 novembre 1927). Schmidl de son côté, après avoir penché pour la théorie rénale, semble se raviser et n'hésite pas à écrire : « Cependant, sans que nous apportions d'ar-
« guments nouveaux en faveur de l'action extra-ré-
« nale de nos diurétiques, c'est cette théorie qui nous
« permet le mieux d'expliquer la diurèse observée ».

OBSERVATIONS ET EXPERIENCES

Instruit des différentes propriétés des divers produits nouveaux, nous avons donné la préférence pour nos expériences au neptal qui jusqu'ici a semblé le plus actif et le moins toxique des diurétiques mercuriels.

Le 440 B est l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoique solubilisé par le chlorure d'ammonium, il a l'avantage sur les sels simples d'hydragyre de contenir une très forte quantité de mercure par centimètre cube, sans présenter pour cela une action toxique dangereuse aux doses thérapeutiques. Soluble dans moins de dix parties d'eau, il renferme théoriquement 40,75 pour cent de mercure

Il est délivré sous le nom de « Neptal » en ampoules stérilisées de 1 cc., 1 cc. 5 et 2 cc. contenant 0 gr. 092 de produit actif par 1 cc., le maximum d'action diurétique s'obtient avec des doses variant entre 0,8 cc. et 1 cc. 5 injectées par la voie intramusculaire. Sa toxicité atténuée permet donc d'introduire dans l'organisme des doses de mercure plus considérables qu'avec les sels simples de mercure.

Nous avons pratiqué nos expériences sur des sujets sains, c'est-à-dire indemnes d'affections hépatiques et œdémateuses, cliniquement perceptibles et, sur des malades atteints de cirrhoses ascitogènes. Nous avons noté, chaque fois, les modifications qui se produisaient au niveau du foie et des tissus avant et après injection de neptal.

A. — Sujets normaux

Observation I

M. B., 38 ans, exerçant la profession de manœuvre, entre à l'hôpital de la Pitié (salle Soupault), le 3 mars 1929, parce qu'il est fatigué et est atteint de bronchite

chronique. Pas d'œdème, pas d'ascite, le foie et la rate paraissent normaux.

Tension artérielle : 15/9.
Urée dans le sang : 0 gr. 40.

Nous avons recherché le coefficient azoturique et le coefficient de Maillard avant et 24 heures après injection de 440 B.

Nous avons pratiqué également le test cutané d'hydrophilie.

Le 4 mars 1929 :

Urines : 1450 cc.
Urée : 16,07 ;
Az U : 7,48.

Az T = 9,10.

Rapport azoturique : $\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}82.$

Coefficient de Maillard : 9,11.

On injecte 1 cc. 5 de neptal.

Le 5 mars :

Urines :3250 cc. ;
Urée : 25,79 ;
Az U : 12,01.

Az T : 14,53.

Rapport azoturique : $\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}84.$

Coefficient de Maillard : 8,18.

Test cutané d'hydrophilie :

Le 4 mars 1929 :

Bras droit, résorption : 40'.
Bras gauche, résorption : 37' +
Six heures après l'injection de 440 B :
Bras droit, résorption : 84' +
Bras gauche, résorption : 80'.

24 heures après l'injection de neptal :
Bras droit, résorption : 62' +
Bras gauche, résorption : 63'

La tension artérielle et le taux de l'urée n'ont subi aucune modification.

Observation II

MadameC..., 34 ans.

La malade est hospitalisée pour des manifestations de la sclérose en plaques.

Nous n'avons rien remarqué de particulier dans le fonctionnement de ses reins et de son foie. Pas de signes de syphilis nerveuse très nets. Le W dans le sang est négatif. Dans le liquide céphalo-rachidien le benjoin est partiellement +, le W est négatif.

Nous avons pratiqué sur cette malade différentes épreuves avant et après injection de sels mercuriels (neptal) :

Test cutané d'hydrophilie.
Glycosurie alimentaire.
Coefficients azoturique et de Maillard.

Recherche du soufre oxydé, du soufre total dans les urines.

Recherche du calcium du sang.

1° *Test cutané d'hydrophilie :*

Le 4 mars 1929 :

Urines : 1.200 cc.
Bras droit, résorption : 38' +
Bras gauche, résorption : 35' +

Injection de 1cc. 5 de 440 B.

Le 5 mars 1929 (24 heures après l'injection de neptal) :

Urines : 2.300 cc.
Bras droit, résorption : 57'
Bras gauche, résorption : 50' +

2° *Glycosurie alimentaire :*

Le 4 mars 1929 :

Le malade absorbe 200 grammes de glucose dissous dans 350 grammes d'eau. On ne retrouve pas le sucre dans les heures qui suivent, au moyen de la recherche habituelle par la liqueur de Felhing.

Le 8 mars 1929 :

Injection de 1 cc. 5 de 440 B :
urines : 1500 cc.

Le 9 mars 1929 :

Urines : 2.700 cc.

La glycosurie alimentaire, qui est donc pratiquée 24 heures après l'injection de neptal, dans les mêmes conditions que le 4 mars, reste négative.

3° *Coefficients azoturique et de Maillard :*

Le 4 mars 1929 :

Urine, 1.250 cc.

Urée	12,83
Az U	5,69

Az T : 6,94.

$$\text{Rapport azoturique} : \frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}819.$$

Coefficient de Maillard : 5,95.

Le 5 mars (après injection de 1 cc. 5 de Neptal)

Urée.	21,56
Az U	10,04

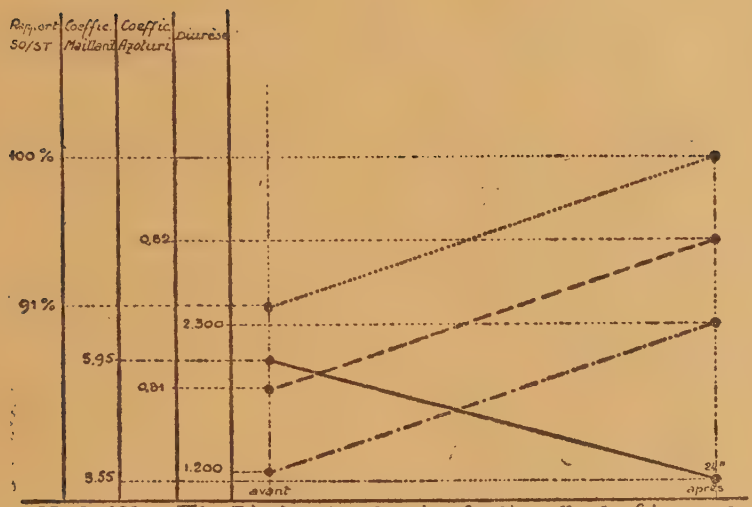
Az T : 12,24.

$$\text{Rapport azoturique} \frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}82.$$

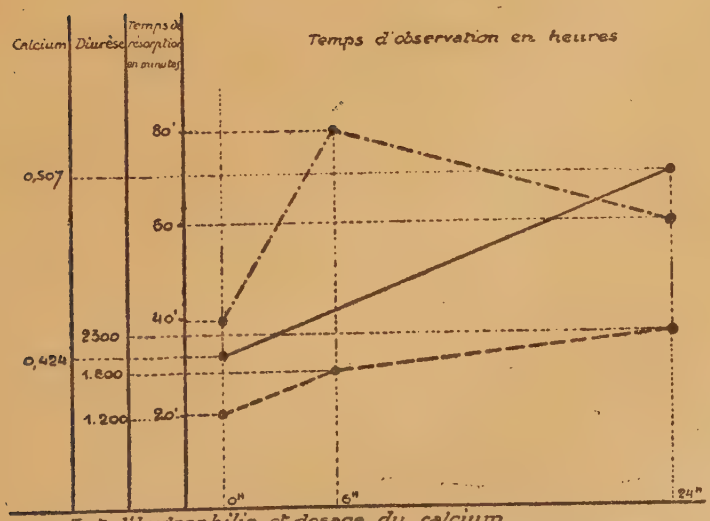
Coefficient de Maillard : 3,55.

4° *Dosage du soufre dans l'urine.*

La malade a été mise la veille au régime lacté : 2 litres de lait dans les 24 heures.



Mr C (Obsv. II) Diurèse et exploration fonctionnelle du foie avant et après injection de Neptal.



Test d'hydrophilie et dosage du calcium avant et après injection de Neptal

Le 12 mars :

Urines	1.200 cc.
Soufre des Sulfates	0,360
Soufre sulfo-conjugué	0,045
Soufre oxydé total	0,405
Soufre neutre	0,039
Soufre total	0,444
Rapport SO/ST	91 %

Le 18 mars :

Urines	1.100 cc.

Injection de 1 cc. 5 de Neptal. Régime lacté.

Le 19 mars :

Urines	2.500 cc.
Soufre des sulfates	1,520
Soufre sulfo-conjugué	0,040
Soufre oxydé total	1,560
Soufre neutre	0,000
Soufre total	1,560
Rapport SO/ST	100 %

5° *Dosage du calcium dans le sang.*

La malade a été mise la veille au régime lacté. Le dosage effectué par M. Tonnet du laboratoire de thérapeutique à la Faculté, révèle 0 gr. 424 de CaO par litre.

24 heures après une injection de 1 cc. 5 de neptal, la quantité de calcium s'est élevée à 0 gr. 507 avec une diurèse de 2.500 cc.

B. — Hépatites avec Ascites

Observation III

M. D., François, âgé de 52 ans, mouleur sur plâtre, entre à l'hôpital de la Pitié (salle Soupault, lit n° 21), le 10 janvier 1929, parce qu'il est atteint d'une ascite volumineuse et vient de faire une perforation ombilicale :

hémorragie abondante remplacée par un écoulement de liquide d'ascite.

On se trouve en présence d'un malade obèse, et qui est obèse depuis une vingtaine d'années. On est frappé tout de suite par le teint bronzé de ses téguments et en particulier de la face. Malade, gros mangeur qui buvait au moins un litre de vin par repas et du café arrosé tous les jours.

Depuis 1927, le malade était fatigué, avait de la dypsnée d'effort ; il dormait mal, avait des rêves professionnels et des cauchemars. Il semble bien qu'il n'y ait pas eu de troubles digestifs avant le mois de juin : pas de perte de l'appétit, pas de pituites, allait à la selle très régulièrement, il avait seulement un peu de somnolence après les repas. Enfin il ne présenta jamais de subictère.

Au mois de juin 1928 il aurait eu du dérobement des jambes et des douleurs dans les mollets. Les jambes commencèrent à enfler. Il s'aperçut, aussi, à ce moment, que son ventre grossissait, en même temps qu'augmentaient sa fatigue et l'œdème des jambes. Son appétit diminua et quelques épistaxis apparurent également. Il dût cesser son travail.

Au mois de juillet il entra à l'hôpital, on retira six litres de liquide d'ascite et depuis cette époque il fut ponctionné sept fois.

Au début de décembre 1928, il remarqua que son nombril grossisait jusqu'au moment où se produisit une rupture entraînant une hémorragie abondante, intermittente, alternant avec l'écoulement du liquide d'ascite. Cette hémorragie se reproduisit tous les jours depuis le 10 janvier, d'abondance variable, réduite généralement à un très léger suintement de sang et bien améliorée par des pansements à l'insuline.

A l'examen le 10 janvier, on note un abdomen très gros, étalé, adiposité considérable — circulation veineuse collatérale — matité aux points déclives.

Le foie est très gros, non douloureux, il déborde de cinq travers de doigt les fausses côtes, sa surface est régulière et lisse.

La rate est percutable sur deux travers de doigt. A l'examen général, le malade présente une fatigue marquée des membres inférieurs qui sont œdématiés, des douleurs dans les mollets.

Abolition des reflexes achilléens et rotuliens, due probablement à une polynévrite restée à un stade de début. Quelques troubles de la sensibilité aux membres inférieurs, troubles portant uniquement sur la localisation des sensations. Il semble bien que l'on puisse éliminer la syphilis ; le malade a huit enfants vivants — W négatif — cependant les pupilles réagissent mal à la lumière.

Rien à l'appareil pulmonaire et circulatoire.

T A = 14/9 au Pachon
Urée sanguine = 0 gr. 60

Pas d'albumine.

Etude de la fonction hépatique.

On est frappé par la tendance aux hémorragies du malade.

Temps de saignement variable à droite et à gauche :

4'30" à droite
3' à gauche

Coagulation : 13'30"

Aspect bronzé du malade qui cependant n'a jamais eu d'ictère.

En résumé : *cirrhose hypertrophique, ethylique avec ascite.*

Le 5 février 1929 :

Urines : 2.750 cc.

Glycosurie alimentaire :

Le malade ayant absorbé 100 grammes de glucose dissous dans 200 grammes d'eau, on ne trouve pas de sucre dans ses urines.

Le 7 février :

Urines : 2.750 cc.

Test cutané d'hydrophilie : *pratiqué à la face autéro-externe de chaque avant-bras :* résorption rapide, presque instatanée pour les deux bras.

Ponction d'ascite : 6.750 cc.

Le 8 février :

Urines : 3.250 cc.

On injecte 1 cc. 5 de 440 B par voie intra-musculaire ; 6 heures après l'injection : test cutané d'hydrophilie.

Résorption en 40' aux deux bras (urines : 1.500 cc.) ; 24 heures après : résorption, 25'

Urines : 2.500 cc.

La glycosurie alimentaire pratiquée dans les mêmes conditions qu'avant l'injection est restée négative.

Le 19 février :

Ponction d'ascite : 8 litres

Le 25 février :

Urines	3.500 cc.
Urée	3,71
Az U	1,73

Az T : 3,60

$$\text{Coefficient azoturique } \frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}48.$$

Coefficient de Maillard : 34,96.

Test cutané d'hydrophilie :

Six heures après :

Bras droit, résorption. . . .	10'
Bras gauche, résorption. .	14'

Injection de 1 cc. 5 de neptal.

Six heures après :

Urines : 2.000 cc.

Bras droit, résorption. . .	58'+
Bras gauche, résorption. .	66'

Le 26 février (24 heures après l'injection) :

Urines : 3.000 cc.

Bras droit, résorption. . . . 20'
Bras gauche, résorption. . . 27'

Urée 4,15
Az U 1,93

Az T : 2,60.

$$\text{Coefficient azoturique } \frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}53.$$

Coefficient de Maillard : 20,24.

Le 27 février :

Urines . . . . . 4.000 cc.
Urée 3,65
Az U 1,69

Az T : 2,60.

$$\text{Coefficient azoturique } \frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}65.$$

Coefficient de Maillard : 17,56.

Test cutané d'hydrophilie :

Résorption : 10' aux deux bras.

Le 1er mars :

Ponction d'ascite : 7 litres

Urines : 4.000 cc.

Le 2 mars :

Urines : 3.750 cc.

On injecte 1 cc. 5 de 440 B.

Le 3 mars :

Urines : 3.250 cc.

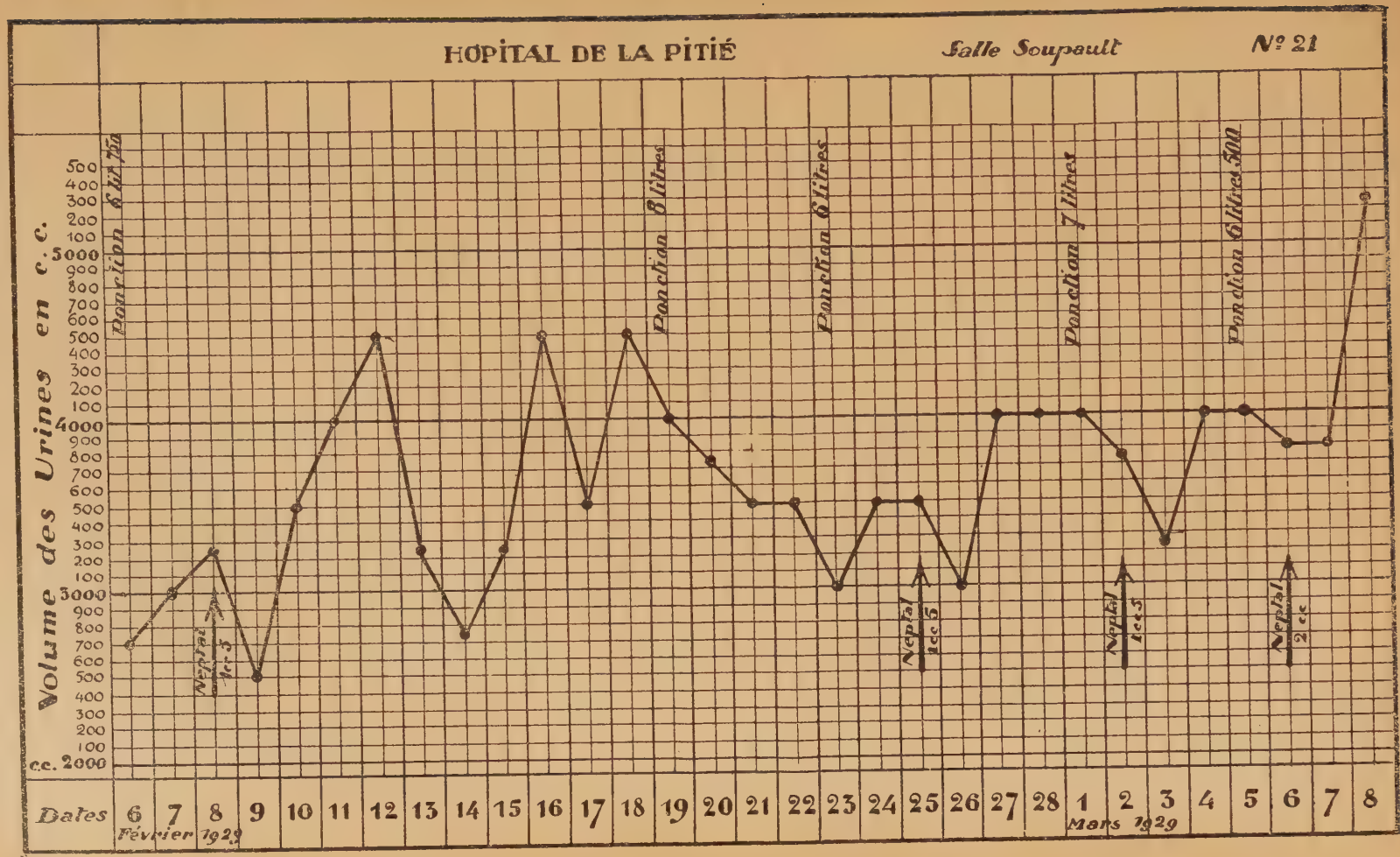
Le 4 mars :

Urines : 4.000 cc.

Le 5 mars :

Urines : 4.000 cc.

Ponction d'ascite : 6 litres 5.


HOPITAL DE LA PITIÉ
Salle Soupault
N° 21
Volume des Urines en c.c.
Ponction 8 litres
Ponction 8 litres
Ponction 6 litres
Ponction 7 litres
Ponction 6 litres 500
Neptal 1cc 5
Neptal 1cc 5
Neptal 1cc 5
Neptal 2 cc
Dates
Février 1929
Mars 1929

Le 6 mars :

Urines : 3.750 cc.

On injecte 2 cm³ de neptal.

Le 7 mars :

Urines : 3.750 cc.

Les petites hémorragies au niveau de l'ombilic ont cessé ; seul, persiste un suintement de liquide d'ascite. Le temps de saignement est de 3' à droite et à gauche. Le temps de coagulation 9'30".

Le 8 mars :

Urines : 5.250 cc.

Le 9 mars :

Urines : 5.000 cc.

Ponction d'ascite : 7 litres.

OBSERVATION IV

M. P., Raoul, âgé de 24 ans, entre à l'hôpital de la Pitié (salle Soupault, lit n° 2), le 10 septembre 1928, pour une augmentation de volume de l'abdomen.

C'est en 15 jours environ que l'abdomen normal auparavant, par rapport au reste du corps, s'est mis brusquement à grossir d'une façon progressive et rapide.

Depuis son entrée à l'hôpital, l'ascite est évacuée deux fois en octobre et au début du mois de janvier.

A l'examen, on est frappé d'emblée, par la petitesse et l'air infantile conservés par le malade.

Son enfance a semblé normale, il a marché à 13 mois et peu à peu il a grandi, se développait progressivement pour atteindre vers 18 ans la taille qu'il a aujourd'hui. Peu de choses à noter dans ses antécédents personnels, sauf l'apparition de glandes à la base du cou des deux côtés, à la face externe des bras et à la face externe de la jambe, à l'âge de 5 ans, celles du cou ont nécessité une incision et un curettage.

A aucun moment le malade n'a ressenti de palpitations ou de dypsnée et n'a eu de l'œdème des membres inférieurs.

Antécédents héréditaires: Père mort accidentellement, mère bien portante. Un frère et une sœur bien portants et normalement constitués, mais quatre autres morts en bas âge, dont l'un d'une méningite à 15 semaines.

A l'examen, le corps est petit (taille 1 m. 47), débile, le faciès juvénil et l'abdomen proéminent, contrastent avec le reste du corps qui, malgré sa petitesse, est bien proportionné, les saillies osseuses sont bien marquées, il en est de même des saillies musculaires, mais les muscles sont peu développés, les poils sont rares aux aisselles, manquent aux pubis ; les organes génitaux sont normalement constitués, mais peu volumineux.

On constate sur toute la paroi thoracique antérieure, l'existence d'un lacis veineux particulièrement développé et se continuant avec une circulation veineuse abdominale très apparente.

L'abdomen est saillant, globuleux, augmenté de volume surtout dans sa portion sous-ombilicale, il est tendu, donnant la sensation de flot — matité aux parties déclives — le foie est petit et la rate un peu augmentée de volume. La force musculaire est peu marquée, pas de troubles de la sensibilité, reflexes lumineux normaux, les reflexes tendineux sont un peu vifs.

Appareil cardio-vasculaire :

On constate à la radiologie un cœur médian et de la médiastinite sur une hauteur de 10 c/m environ.

Urée sanguine	0 gr. 85 par litre
Sucre	0
Albumine	0
W = —	

En résumé il s'agit d'une hépatite avec ascite et grosse rate, probablement d'origine spécifique et bacillaire.

Le malade, avant traitement par le neptal émettait chaque jour entre 300 et 750 cc. d'urines.

Le 12 février : Ponction d'ascite: 7 litres.

Le 24 février : Urines : 500 cc.

On pratique un test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . 12'+
Bras gauche, résorption. . . . 10'+

Le malade absorbe 100 grammes de glucose dissous dans 200 grammes d'eau. On ne retrouve pas de sucre dans les urines émises dans les heures qui suivent ni dans celles des 24 heures.

Le 25 février :

Urines ..... 500 cc.
Urée 4,45
Az U 2,07

Az T = 2,60

Coefficient azoturique $\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}79.$

Coefficient de Maillard : 10

On injecte 1 cc. 5 de 440 B.

Six heures après cette injection :

Urines : 2.000 cc.

Bras droit, résorption. . . . 60'
Bras gauche, résorption. . . . 56'+

Le 26 février :

Urines : 3.000 cc.

Test d'hydrophilie :

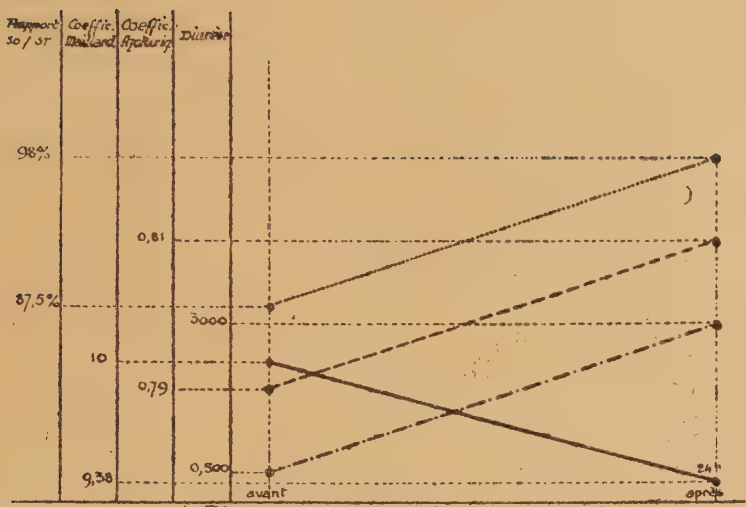
Bras droit, résorption. . . . 25'
Bras gauche, résorption. . . . 20'

Urée 10,36
Az U 4,83

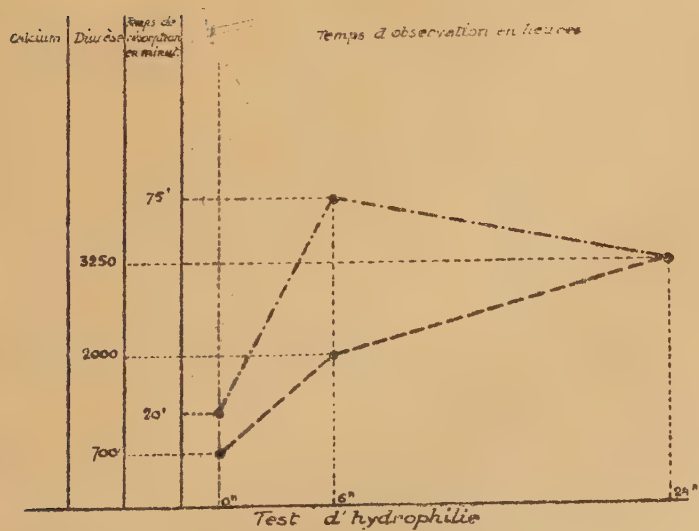
Az T : 5,90.

Coefficient azoturique $\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}81.$

Coefficient de Maillard : 9,38.
Urée sanguine : 0,89.



(Mlle P. Obs. IV) Diurèse et exploration fonctionnelle du foie avant et après injection de Neptal.



Test d'hydrophilie

La glycosurie alimentaire pratiquée dans les mêmes conditions qu'avant l'injection n'est pas modifiée.

Le 27 février : Urines, 250 cc.

Le 28 février : Urines, 250 cc.

Le 1er mars : Urines, 600 cc.

Test cutané d'hydrophilie :

Bras droit, résorption. . . . . 18'
Bras gauche, résorption. . . . 16'

On injecte 1 cc. 5 de neptal.

Six heures après cette injection :

Urines : 2.000 cc.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 75'
Bras gauche, résorption. . . . 67'

Le 2 mars : Urines, 3.250 cc.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 45'
Bras gauche, résorption. . . . 32'

Le 10 mars : Urines, 1.000 cc.

Le malade absorbe 200 grammes de glucose dissous dans 350 grammes d'eau. On ne retrouve pas de sucre dans les urines émises dans les heures qui suivent ni dans celles des 24 heures.

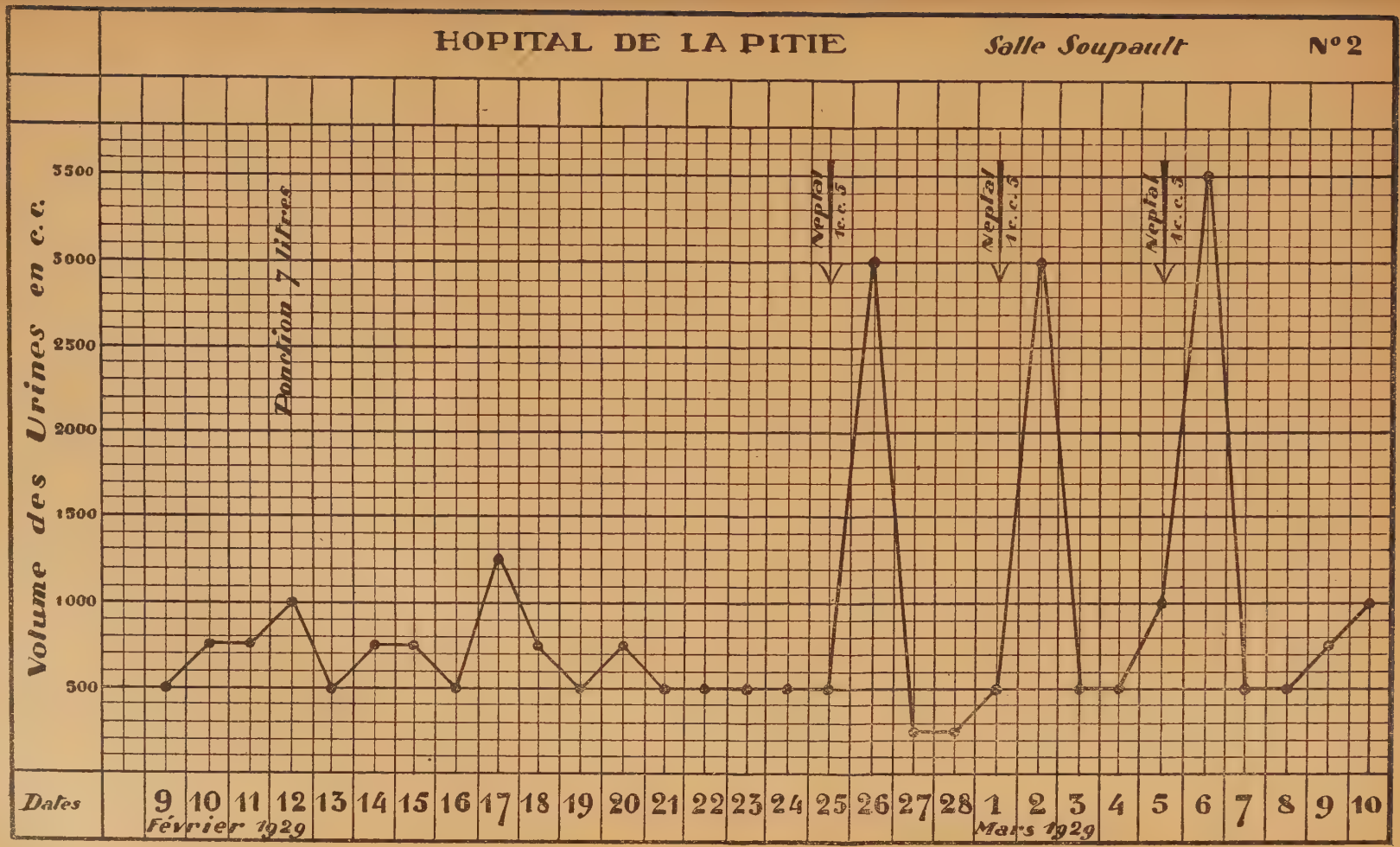
Le 11 mars : Urines : 1.000 cc.
Injection de 1 cc. 5 de 440 B.

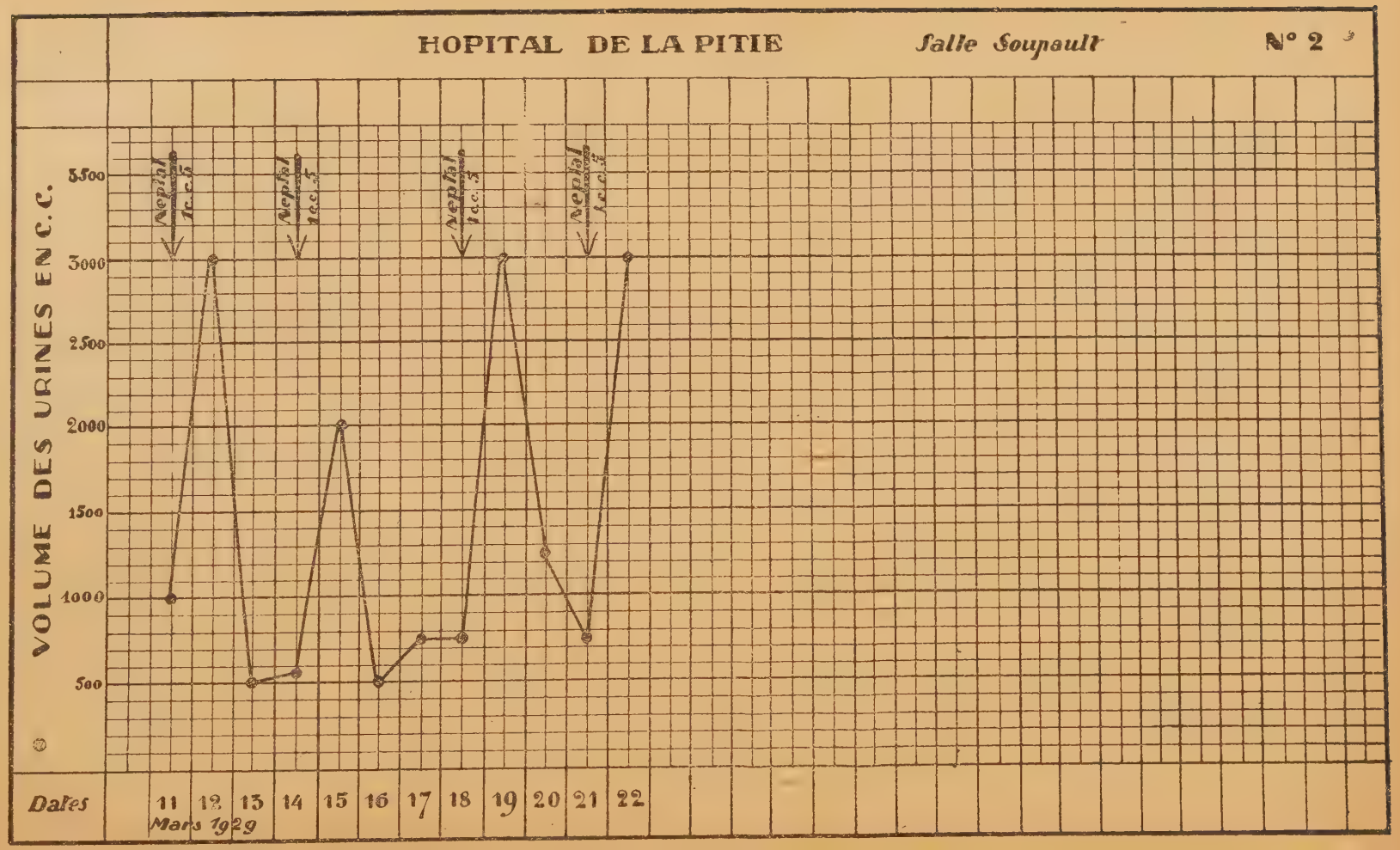
Le 12 mars : Urines : 3.000 cc.

La glycosurie alimentaire, pratiquée 24 heures après l'injection, dans les mêmes conditions que la veille reste négative.

Le 14 mars : Urines, 600 cc.
Injection de 1 cc. 5 de neptal.

Le 15 mars : Urines, 2.000 cc.


HOPITAL DE LA PITIE
Salle Soupault
N° 2
Volume des Urines en c.c.
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Ponction 7 litres
Neptal 1 c.c. 5
Neptal 1 c.c. 5
Neptal 1 c.c. 5
Dates
9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Février 1929
Mars 1929


HOPITAL DE LA PITIE
Salle Soupault
N° 2
VOLUME DES URINES EN C.C.
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Neptal 1c.c.5
Neptal 1c.c.5
Neptal 1c.c.5
Neptal 1c.c.5
Dates
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
Mars 1929

Le 18 mars : Urines, 750 cc.

Injection de 1 cc. 5 de neptal.

Le 19 mars : Urines, 3.000 cc.

Le 21 mars : Urines, 750 cc.

Dosage du soufre dans l'urine :

Le malade a été mis la veille au régime lacté intégral.

Soufre des sulfates.....	0,288
Soufre sulfo-conjugué	0,048
Soufre oxydé total	0,336
Soufre neutre	0,048
Soufre total	0,384
Rapport SO/ST	87 %

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption.....	30'
Bras gauche, résorption.....	28'

On injecte 1 cc. 5 de neptal.

Le 22 mars : Urines, 3.000 cc.

Bras droit, résoption.....	48'
Bras gauche, résorption.....	43'

Dosage du soufre dans l'urine (régime lacté).

Soufre des sulfates	0,475
Soufre sulfo-conjugué	0,027
Soufre oxydé total	0,502
Soufre neutre	0,004
Soufre total	0,506
Rapport SO/ST	98 %

Le 23 mars : Urines, 1.000 cc.

Le 24 mars : Urines, 1.000 cc.

Le 25 mars : Urines, 1.500 cc.

OBSERVATION V

M. C., âgé de 42 ans, entre à l'hôpital le 26 février 1929 (salle Soupault, lit n° 27), parce qu'il eut des coliques

dans la nuit du 22 au 23, en même temps qu'il ressentait de vives douleurs dans la région de l'hypocondre droit, douleurs irradiant à l'épaule droite.

Le malade est un gros mangeur, buvant environ trois litres de vin par jour, plusieurs apéritifs et du café arrosé ; depuis un mois environ il avait de petites épistaxis, mais pas de pituites.

Quelques rêves professionnels et des cauchemars.

Douleurs dans les masses musculaires, tremblement de la langue et des doigts.

Dans les antécédents : fièvre typhoïde pendant la guerre.

A l'examen on note : de l'ictère des conjonctives et des teguments — nombreuses varicosités disséminées sur les membres et aux pommettes. Le foie est gros, débordant les fausses côtes de quatre travers de doigt ; il est lisse, tendu et légèrement douloureux ; la région vésiculaire est douloureuse à la palpation. L'abdomen est tendu, mat dans ses flancs, pas de circulation veineuse collatérale, la sensation du flot existe, la rate est percutable sur trois travers de doigt.

Œdème malléolaire s'étendant aux deux tiers de la jambe ; l'appareil circulatoire et l'appareil respiratoire apparaissent normaux.

Les réflexes tendineux sont très diminués et les réflxes lumineux sont conservés.

T A : 15/9.

Urée sanguine : 0 gr. 48 par litre.

En résumé : il s'agit d'une hépatite d'origine éthylique avec ictère, ascite, gros foie et grosse rate.

Le 28 février : Urines, 650 cc.

Urée	11,67
Az U	5,43

Az T : 6,21.

Coefficient azoturique $\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}87.$

Coefficient de Maillard : 4,56.

Test cutané d'hydrophilie.

La résorption de la boule d'œdème s'effectue en 12' aux deux bras.

On injecte 1 cc. 5 de 440 B.

Six heures après cette injection :

Urines : 1.000 cc.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 65'
Bras gauche, résorption. . . . 59'+

Le 1er mars : Urines, 1.800 cc.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 49'+
Bras gauche, résorption. . . . 36'+

Urée 17,42
Az U 8,12

Az T : 9,59.

Coefficient azoturique $\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}84.$

Coefficient de Maillard : 6,88.

Urée sanguine : 0,49.

L'examen clinique montre une légère diminution de volume du foie ; l'œdème des jambes a disparu et l'ascite a régressé sensiblement.

Le 3 mars : Urines, 1.500 cc.

Le 4 mars : Urines, 1.000 cc.

Le malade absorbe 200 grammes de glucose dissous dans 350 grammes d'eau. On ne retrouve pas de sucre dans les urines émises dans les heures qui suivent ni dans celles des 24 heures.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 31'+
Bras gauche, résorption. . . . 26'+

On injecte 1 cc. 5 de 440 B.

Six heures après cette injection :

Urines : 1.800 cc.

Bras droit, résorption. . . . . 75'
Bras gauche, résorption. . . . 71'+

Le 5 mars : Urines, 2.500 cc.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 58'+
Bras gauche, résorption. . . . 42'

La glycosurie alimentaire pratiquée dans les mêmes conditions que la veille reste négative.

Le 18 mars : Urines, 2.000 cc.

Dosage du soufre dans l'urine ; le malade a été mis la veille au régime lacté intégral.

Soufre des sulfates	0,496
Soufre sulfo-conjugué	0,016
Soufre oxydé total	0,512
Soufre neutre	0,008
Soufre total	0,520
Rapport SO/ST	98 %

On injecte 1 cc. 5 de neptal.

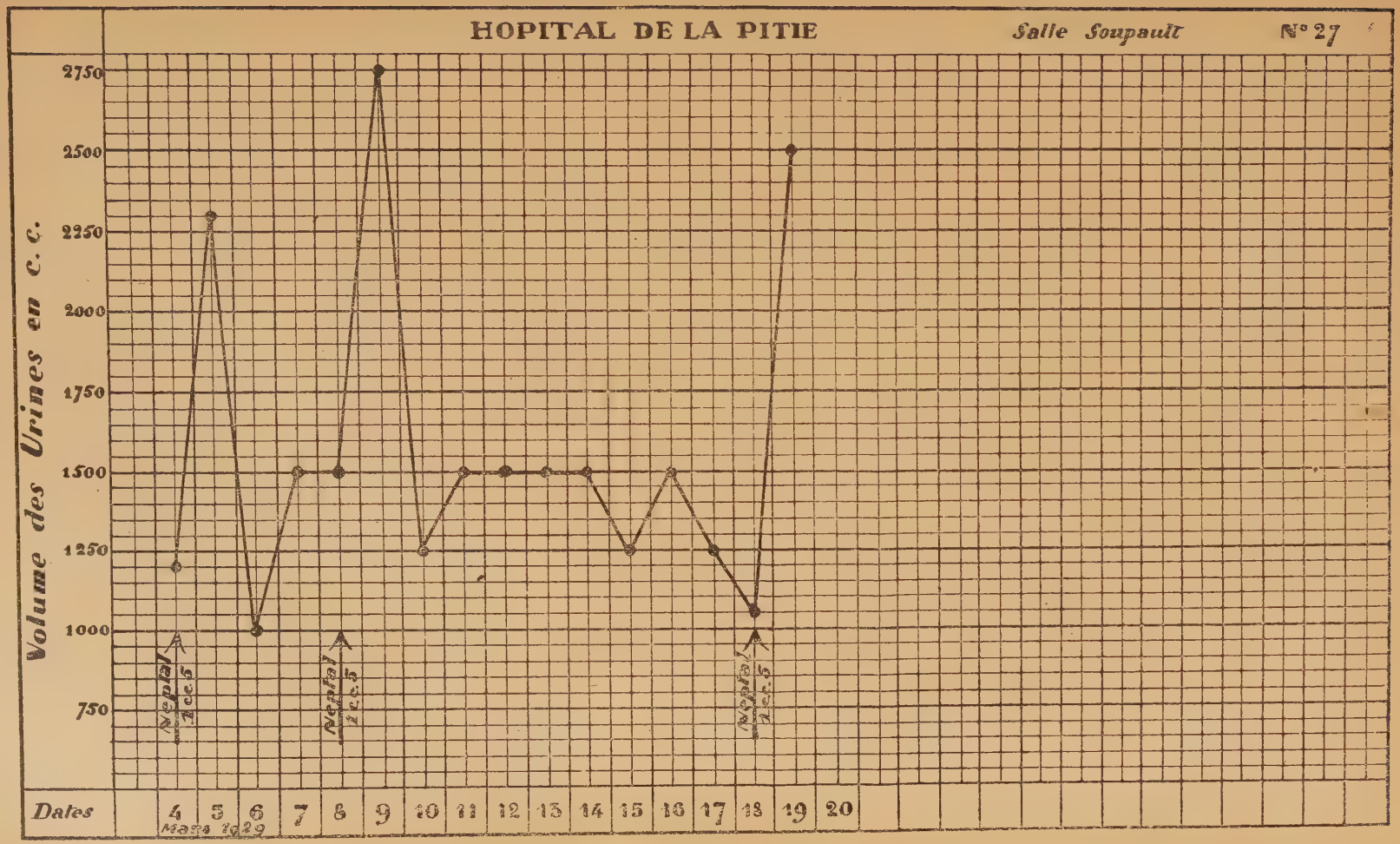
Le 19 mars : Urines, 3.250 cc.

Dosage du soufre dans l'urine :

Soufre des sulfates	0,832
Soufre sulfo-conjugué	0,000
Soufre oxydé total	0,832
Soufre neutre	0,008
Soufre total	0,840
Rapport SO/ST	99 %

Dosage du calcium dans le sang :

Le malade a été mis la veille au régime lacté intégral. Le dosage révèle 0,176 de Cao par litre de sang.


HOPITAL DE LA PITIE
Salle Soupault
N° 27
Volume des Urines en c. c.
2750
2500
2250
2000
1750
1500
1250
1000
750
Repos
Acc. 5
Repos
Acc. 5
Repos
Acc. 5
Dates
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Mars 1929

24 heures après une injection de 1 cc. 5 de neptal, la quantité de calcium s'est élevée à 0 gr. 284 par litre.

OBSERVATION VI

M. W., salle Brissaud, lit n° 2. Le malade, âgé de 63 ans, terrassier, entre à l'hôpital de la Pitié le 13 mars 1929 parce que son abdomen a augmenté de volume. Le malade a constaté quelque chose d'anormal il y a trois mois environ : de vagues douleurs abdominales sans localisation précise avec accroissement lent et progressif du volume de son ventre. Il était à ce moment très fatigué, son appétit diminuait et il éprouvait notamment un dégoût très net pour la viande et les graisses. Cinq jours avant son entrée, le ventre a grossi très rapidement. Dans les antécédents personnels : fièvre typhoïde à 17 ans, rien à signaler dans les antécédents héréditaires. Le malade accuse des habitudes d'intempérance : 3 à 4 litres de vin par jour et café arrosé. Quelques signes d'imprégnation éthylique : douleurs à l'expression des masses musculaires de la jambe, légère diminution des réflexes archilléens et rotuliens.

Quelques cauchemars professionnels sans zoopsie. Pas de pituites, pas de tremblements.

A l'examen, on constate tous les signes d'un épanchement abdominal libre, assez abondant. La paroi abdominale est dure, tendue.

On note une circulation veineuse collatérale, on ne discerne pas nettement le flot transabdominal. La matité des flancs est nette ; l'ombilic est déplissé. Il existe une légère gêne respiratoire.

Le foie est gros, lisse, tendu et légèrement douloureux; il déborde de trois travers de doigt les fausses côtes. La rate est grosse, percutable sur trois travers de doigt également.

Un peu de subictère des conjonctives, pas d'hémorragies ni d'hémorroïdes.

Il n'y a rien au cœur, ni aux poumons, pas d'épanchement dans la plèvre, mais un léger œdème bilatéral du membre inférieur.

Réflexes lumineux normaux.

Wassermann négatif.

Pas d'albumine, pas de sucre dans les urines.

T A = 14/8 au Vaquez.

Urée sanguine : 0,49 par litre.

En résumé, il s'agit d'une cirrhose hypertrophique avec ascite d'origine éthylique.

Avant traitement la diurèse quotidienne oscillait entre 300 et 500 cc.

Le 16 mars : Ponction d'ascite 4 litres.

Le 15 avril : Ponction d'ascite 9 litres 5.

Le 16 avril : Urines, 500 cc.

Az U	4,69
Az T	6,60

$$\text{Rapport azoturique } \frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 78\ \%.$$

Dosage du soufre dans l'urine :

Soufre des sulfates	0,200
Soufre sulfo-conjugué	0,016
Soufre oxydé total	0,216
Soufre neutre	0,004
Soufre total	0,220
Rapport SO/ST	91 %

Test cutané d'hydrophilie.

La résorption de la boule d'œdème s'effectue :

Bras droit, résorption.	13'
Bras gauche, résorption. . . .	11'+

On injecte 1 cc. 5 de neptal.

Six heures après cette injection :

Urines : 600 cc.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 47'
Bras gauche, résorption. . . . 44'

Le 17 avril : Urines, 750 cc.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 29'+
Bras gauche, résorption. . . . 28'

Az U 5,28
Az T 6,49

Rapport azoturique $\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}81$.

Urée sanguine : 0 gr. 52.

Dosage du soufre dans l'urine :

Soufre des sulfates 0,204
Soufre sulfo-conjugé 0,012
Soufre oxydé total 0,216
Soufre neutre 0,012
Soufre total 0,228
Rapport SO/ST . . . . . 89 %

Le 18 avril : Urines, 1.000 cc.

Le 19 avril : Urines, 800 cc.

Le 20 avril : Urines, 800 cc.

Le 21 avril : Urines, 500 cc.

Le 22 avril : Urines, 1.000 cc.

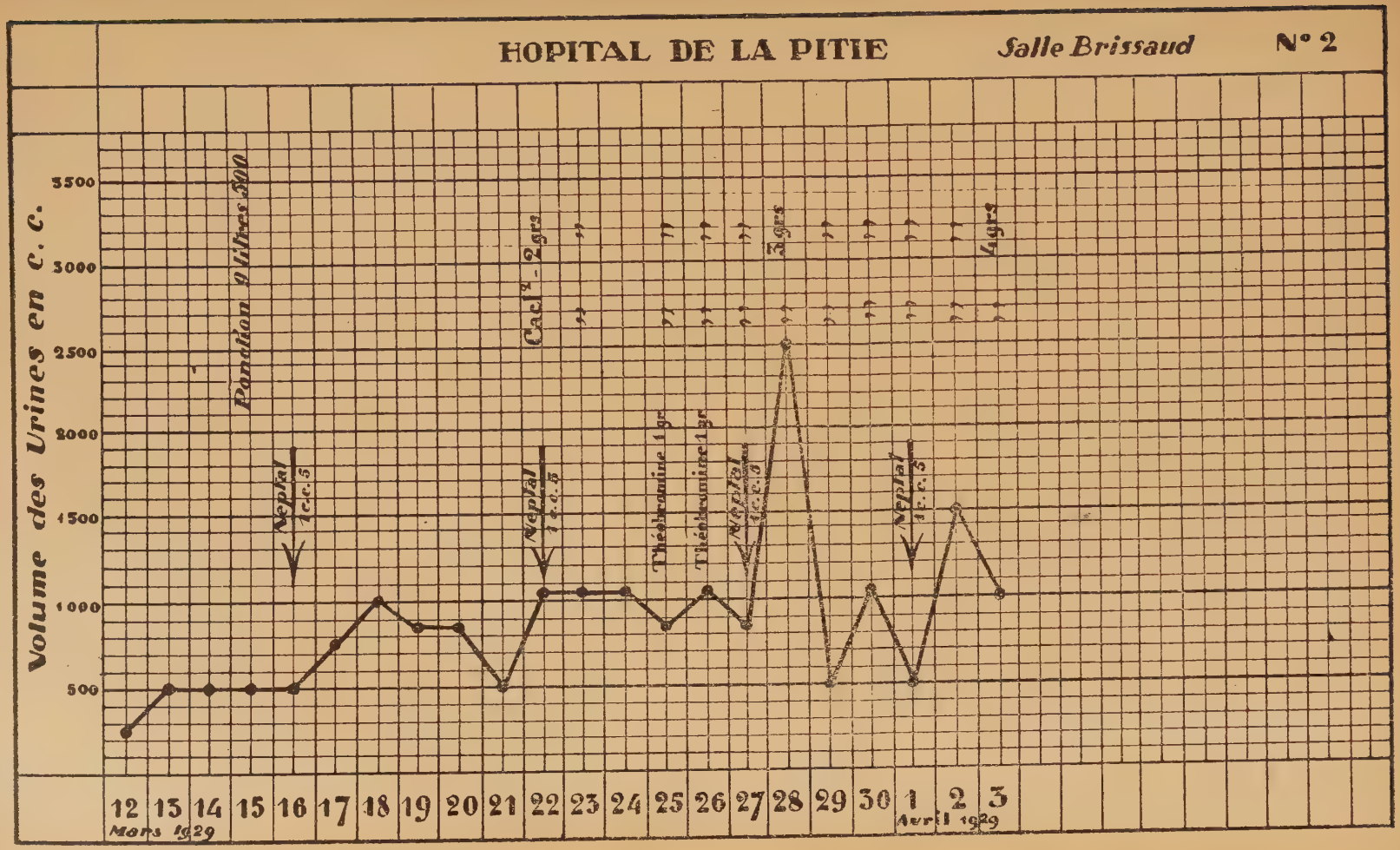
On injecte 1 cc. 5 de 440 B et on donne 2 grs de chlorure de calcium.

Le 23 avril : Urines, 1.000 cc. ; chlorure de ca., 2 grs.

Le 24 avril : Urines, 1.000 cc. ; chlorure de ca., 2 grs.

Le 25 avril : Urines, 800 cc.; théobromine, 1 gr.; ca cl^2, 2 grammes.

Le 26 avril : Urines, 1.000 cc. ; théobromine, 1 gr. ; ca cl^2, 2 grs.


HOPITAL DE LA PITIE
Salle Brissaud
N° 2
Volume des Urines en c. c.
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Ponction 9 litres 500
Neptal 1 c.c. 5
Neptal 1 c.c. 5
Cacl² - 2 grs
Théobromine 1 gr
Théobromine 1 gr
Neptal 1 c.c. 5
3 grs
Neptal 1 c.c. 5
4 grs
12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3
Mars 1929
Avril 1929

Le 27 avril : Urines, 800 cc.; théobromine, 1 gr.; ca cl^2, 2 grammes.

On injècte 1 cc. 5 de neptal.

Le 28 avril : Urines, 2.500 cc. ; ca cl^2, 3 grs.

Le 29 avril : Urines, 500 cc. ; ca cl^2, 3 grs.

Le 30 avril : Urines, 1.000 cc. ; ca cl^2, 3 grs.

Le 1er mai : Urines, 500 cc. ; ca cl^2, 3 grs.

On injecte 1 cc. 5 de neptal.

Le 2 mai : Urines, 1.500 cc. ; ca cl^2, 3 grs.

Le 3 mai : Urines, 1.000 cc. ; ca cl^2, 4 grs.

Test cutané d'hydrophilie.

Bras droit, résorption. . . . . 12'
Bras gauche, résorption. . . . 11'

Le 4 mai : Urines, 800 cc. ; ca cl^2, 4 grs.

Test cutané d'hydrophilie : la résorption s'effectue en 25' aux deux bras.

Dosage du calcium dans le sang :

Le malade a été mis la veille au régime lacté intégral. Le dosage révèle 0 gr. 136 de CaO par litre de sang. 24 heures après une injection de 1 cc. 5 de 440 B, la quantité de calcium s'est élevée à 0 gr. 436 de cao par litre.

LE FACTEUR HEPATIQUE

Les observations et les résultats de nos expériences montrent que l'action du neptal ne se fait pas sentir seulement sur le rein, mais que, manifestement, il existe des modifications au niveau du foie et des tissus.

Le neptal agit sur l'activité fonctionnelle du foie : l'étude des variations du coefficient azoturique, du coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard, du métabolisme du soufre le démontrent avec évidence.

Il était, semble-t-il, légitime de rechercher ce qui se passait au niveau du foie lorsqu'on faisait agir sur l'organisme des sels mercuriels ; en effet la pathogénie des œdèmes et de l'ascite dans les affections hépatiques a été profondément remaniée par les travaux de Roger, Le Damany, Labbé et N. Fiessinger.

Pour les classiques, l'ascite était due à une imperméabilité du foie et à des altérations de la veine porte, il y avait en même temps œdème des membres inférieurs par gêne de la circulation de retour due à l'ascite. Cette explication simpliste n'est sans doute pas entièrement dénuée de vérité, car les variétés cliniques d'œdèmes sont nombreuses chez les hépatiques et elle peut convenir en partie dans l'explication de certains d'entre eux. Mais qui ne voit qu'elle est insuffisante et qu'elle soulève quelques objections ? Ainsi, cliniquement, on ne constate pas toujours de changement dans le volume et la consistance du foie quand, parfois disparaît l'ascite, et de même, on sait qu'il existe des cirrhoses sans ascite.

M. Roger ne croit pas beaucoup à une gêne mécanique « chez le chien on peut faire une ligature lente de la « veine porte, et, il n'y a pas d'ascite ». Ladabadie, de Rennes, cite 36 cas de cirrhoses alcooliques, dont 17 avec œdème préascitique ; Gilbert a montré que l'œdème peut précéder le développement de l'ascite.

« Hanot, autrefois, et Ladabadie, plus récemment, ont « cité des cas de malades ayant de l'ascite et des lésions « du foie avec de l'œdème des membres inférieurs et « de la face (paupières), on ne peut évidemment pas, « ici, invoquer une action mécanique de l'ascite. » (Roger, médecine expérimentale).

Pour M. Roger, le foie malade fabriquerait des substances toxiques, sorte d'autolysats cellulaires qui, répandus dans l'organisme, diminueraient l'excrétion de l'eau, soit en inhibant la cellule rénale, soit en augmentant l'hydrophilie des tissus. Le Damany donne une explication voisine : il pense que le fonctionnement défectueux de la cellule hépatique détermine un trouble dans l'élaboration des protéines, celles-ci ne peuvent plus traverser le filtre rénal et retenues dans l'organisme, elles modifient secondairement l'équilibre aqueux en augmentant la concentration saline.

Dans un même ordre d'idées, Govaerts et Dumas admettent également qu'il existe un trouble du métabolisme des protéïnes, d'origine hépatique, trouble « qui amènerait l'abaissement de la pression osmotique des « protéïnes et par suite l'extravasation d'eau » dans les tissus œdématiés.

Enfin, M. Labbé fait intervenir un autre facteur : d'une part, l'équilibre acido-basique serait modifié chez les cirrhotiques dans le sens d'une augmentation de l'acidité des humeurs et d'autre part il y aurait un trouble de l'équilibre lipoïdique. « Les travaux de Mayer « et de Scheffer, dit-il, ont montré que le rapport lipo- « cytique, c'est-à-dire la proportion de cholestérine par « rapport aux acides gras des humeurs et des tissus, « indiquerait leur affinité pour l'eau : un coefficient « lipocytique élevé est un facteur d'hydratation ». Ainsi, à côté des facteurs circulatoire et rénal nous retrouvons encore un facteur humoral et tissulaire sur lequel nous insisterons davantage lorsque nous étudierons l'action du 440 B sur l'hydrophilie des tissus.

Quel que soit la théorie invoquée, il apparaît donc nettement par les travaux que nous venons d'analyser,

que la production de l'ascite est fonction de l'insuffisance hépatique. C'est la conception que défendent MM. Fiessinger et Brodin dans leurs travaux sur le syndrome ictéro-ascitique ; pour eux, à la base de l'ascite des cirrhotiques se trouve un processus de dégénérescence cellulaire : « c'est une dégénérescence aiguë du paren-« chyme hépatique avec infiltration de cellules grais-« seuses ».

Le rôle du foie étant ainsi admis dans la genèse de l'ascite, il était logique de rechercher l'action qu'exerçait le 440 B au niveau de cet organe, et d'admettre que la diurèse était due à une amélioration de la fonction hépatique. D'ailleurs,nul n'ignore que le mercure est un toxique et un stimulant de la cellule hépatique, beaucoup moins il est vrai que pour la cellule rénale. Déjà, en 1907, M. Fiessinger étudiait les lésions hépatiques provoquées par une intoxication mercurielle grave et notamment par le cyanure de mercure ; par contre, une dose faible de toxique, une dose en quelque sorte thérapeutique était susceptible de stimuler le fonctionnement de la cellule hépatique sans conduire celle-ci à une dégénérescence irrémédiable et nous ne pouvons mieux faire que de citer M. N. Fiessinger lui-même, lorsqu'il écrit : « par « nos études d'histologie expérimentale nous avons « appris qu'une intoxication limitée et réduite après « une destruction cellulaire limitée est suivie d'une « hyperplasie des cellules saines avec divisions cellu-« laires. Hyperplasie, divisions, créent un parenchyme « nouveau. La karyokynèse apparaît entre le 5e et le 10e « jour après l'assaut toxique. »

Nous avons étudié l'action du 440 B sur le foie en recherchant les variations du :

Coefficient azoturique,

Coefficient de Maillard,

Métabolisme du soufre,

Glycosurie alimentaire.

A) *COEFFICIENT AZOTURIQUE*

Déjà, M. le professeur Loeper, dans son service de l'hôpital Tenon avait effectué quelques recherches et nous devons à son obligeance les résultats suivants qui viennent compléter nos expériences personnelles :

Observation A). — M. D., salle Lorrain, lit n° 25 : cirrhose alcoolique, ascite, delirium tremens, 15 jours auparavant pneumonie, ictère sans décoloration des matières.

Avant injection de neptal :

Urée 3,25
Az U 1,51
Az T 2,31

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}65$$

24 heures après injection (diurèse 2.500 cc.) :

Urée 2,50
Az U 1,16
Az T 1,70

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}68$$

Observation B). — Mme M., salle Lisfranc, lit n° 18, 65 ans : ascite par compression pelvienne (péritonite cancéreuse).

Avant injection de neptal :

Urée 8,25
Az U 3,85
Az T 5

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}77$$

24 heures après injection (diurèse 3.000 cc.) :

Urée 4,50
Az U 2,10
Az T 2,56

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}82$$

Observation c). — Mme L., salle Lisfranc, lit n° 2 : cirrhose ascitogène.

Avant injection de neptal :

Urée 21,15
Az U 9,91
Az T 14,26

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}69$$

24 heures après injection (diurèse 2.500 cc.) :

Urée 11,50
Az U 0,70
Az T 0,85

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}82$$

Observation D). — Mme B., salle Lisfranc, lit n° 13 : cirrhose alcoolique (ascite, œdème, foie palpable, glaçon).

Avant injection de neptal :

Urée 20,75
Az U 9,68
Az T 11,95

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}81$$

24 heures après injection (diurèse 3.200 cc.) :

Urée 22,23
Az U 10,38
Az T 12,68

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}82$$

Observation E). — M. B., salle Lorrain, lit n° 1 : insuffisance mitrale décompensée avec gros foie, subictère, pleurésie de la base droite.

Avant injection de neptal :

Urée 11
Az U 5,13
Az T 7,68

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}66$$

24 heures après injection :

Urée 2,50
Az U 1,16
Az T 2,07

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}55$$

Nous avons obtenu, nous-mêmes, des résultats analogues, chez les sujets normaux et chez nos malades atteints de cirrhoses ascitogènes. Chez cinq d'entre eux nous avons noté une augmentation du coefficient azoturique et un abaissement chez l'un.

Ainsi chez M. B. (*Observation I*) nous obtenons

Avant injection (diurèse 1.450 cc.) :

Urée 16,07
Az U 7,48
Az T 9,10

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}82$$

24 heures après (diurèse 3.250 cc.) :

Urée 25,79
Az U 12,01
Az T 14,53

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}84$$

Observation II. — Mme C.

Avant injection (diurèse 1.250 cc.) :

Urée 12,83
Az U 5,69
Az T 6,94

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}81$$

24 heures après (diurèse 2.300 cc.) :

Urée 21,56
Az U 10,04
Az T 12,24

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}82$$

Observation III. — M. D.

Avant injection (diurèse 3.500 cc.) :

Urée 3,71
Az U 1,73
Az T 3,60

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}48$$

24 heures après (diurèse 3.000 cc.) :

Urée 4,15
Az U 1,93
Az T 2,60

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}53$$

48 heures après (diurèse 4.000 cc.) :

Urée 3,65
Az U 1,69
Az T 2,60

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}65$$

Observation IV. — M. P.

Avant injection (diurèse 300 cc.) :

Urée 4,45
Az U 2,07
Az T 2,60

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}79$$

24 heures après (diurèse 3.000 cc.) :

Urée 10,36
Az U 4,83
Az T 5,90

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}81$$

Observation V. — M. C.

Avant injection (diurèse 650 cc.) :

Urée 11,67
Az U 5,43
Az T 6,21

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}87$$

24 heures après (diurèse 1.800 cc.) :

Urée 17,42
Az U 8,12
Az T 9,59

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}84$$

Observation VI. — M. W.

Avant injection (diurèse 600 cc.) :

Az U 4,69
Az T 6,60

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}78$$

24 heures après (diurèse 750 cc.) :

Az U 5,28
Az T 6,49

$$\frac{\text{Az U}}{\text{Az T}} = 0{,}81$$

B) *COEFFICIENT D'IMPERFECTION UREOGENIQUE DE MAILLARD.*

Parallèlement aux modifications du coefficient azoturique, nous avons observé des variations du coefficient de Maillard chez nos malades traités par le 440 B.

	Avant injection	Après injection
M. B. (*observation I*) :	9,11 (Diurèse : 1.450 cc.)	8,18 (Diurèse : 3.250 cc.)
Mm C. (*observation II*) :	5,95 (Diurèse : 1.250 cc.)	3,55 (Diurèse : 2.300 cc.)
M. D. (*observation III*) :	34,96 (Diurèse : 3.500 cc.)	20,24 (Diurèse : 3.000 cc.) 48 h. après : 17,56
M. P. (*observation IV*) :	10 (Diurèse : 300 cc.)	9,38 (Diurèse : 3.000 cc.)
M. C. (*observation V*) :	4,56 (Diurèse : 650 cc.)	6,88 (Diurèse : 1.800 cc.)

C) *DOSAGE DU SOUFRE DE L'URINE.*

Chez quatre de nos malades nous avons étudié l'activité fonctionnelle du foie par le dosage du soufre urinaire :

	Vol. des 24 h.	S. des sulfates	S. sulfo-conjugué	S. oxydé total	S. neutre	S. total	Rapport SO/ST
Mm C. (*obs. II*) :							
avant. . .	1.500 cc.	0,360	0,045	0,405	0,039	0,444	91 %
après. . .	2.500 cc.	1,520	0,040	1,560	0,000	1,560	100 %
M. P. (*obs. IV*) :							
avant. . .	0,600 cc.	0,288	0,048	0,336	0,048	0,384	87 %
après. . .	3.000 cc.	0,475	0,027	0,502	0,004	0,506	98 %
M. C. (*obs. V*) :							
avant. . .	2.000 cc.	0,496	0,016	0,512	0,008	0,520	98 %
après. . .	3.250 cc.	0,832	0,000	0,832	0,008	0,840	99 %
M. W. (*obs. VI*) :							
avant. . .	0,600 cc.	0,200	0,016	0,216	0,004	0,220	91 %
après. . .	0,750 cc.	0,204	0,012	0,216	0,012	0,228	89 %

C) *GLYCOSURIE ALIMENTAIRE.*

Cette épreuve est restée constamment négative chez nos malades.

Par ailleurs nous avons observé que chez l'animal l'injection de 440 B produisait un abaissement du taux de la glycémie : nous avons injecté à une lapin 6/10 de cc. d'une solution à 1/20 de 440 B ; la quantité de glucose dans le sang qui était de 1 gr. 46 par litre n'était plus que de 0 gr. 845 une heure après l'injection.

Par les chiffres que nous venons de citer nous nous rendons compte que le neptal modifie l'activité fonctionnelle du foie et nous permet, semble-t-il, de caractériser

également l'insuffisance de telle ou telle fonction.On peut reconnaître l'insuffisance hépatique par l'exploration des diverses fonctions de l'organe et en particulier les fonctions glycosurique, protéolytique, biliaire et enfin la fonction de fixation ou d'élimination du foie par les colorants.

L'exploration de la fonction hépatique vis-à-vis des hydrates de carbone constitue l'épreuve de la glycosurie alimentaire. Nous l'avons pratiquée chez nos malades en leur faisant ingérer le matin à jeun, tantôt 100 et tantôt 200 grs de glucose dissous dans de l'eau ; chaque fois l'épreuve est restée négative aussi bien chez l'homme normal que chez le sujet atteint de cirrhose, l'injection de produit mercuriel ne l'a pas modifiée ; il semble bien, par conséquent, que l'on puisse admettre que le 440 B n'a aucune action sur la fonction glycogénique du foie. Par contre nous avons vu que le 440 B chez l'animal provoquait un abaissement du taux de la glycémie. D'ailleurs la valeur de cette épreuve est très discutée et pour M. Labbé elle ne traduit pas une lésion anatomique de la cellule hépatique, mais simplement une insuffisance de la fonction glycogénique, « celle-ci, dit-il, peut « faire défaut chez les cirrhotiques et se manifester au « contraire chez les individus qui n'ont que les troubles « fonctionnels du foie, dans la congestion hépatique des « suralimentés, par exemple. »

En outre le foie n'est pas le seul organe de la glycorégulation, et il faut tenir compte de l'action du pancréas, du système nerveux et des glandes vasculaires sanguines. La fonction protéolytique est une des plus complexes et des plus utiles pour déterminer la valeur de l'activité fonctionnelle propre du foie. Elle se prête à de nombreuses recherches chimiques et parmi celles-ci nous avons eu recours à l'étude du coefficient azoturique, du coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard et du dosage du soufre urinaire.

a) *Coefficient azoturique.* — On sait que l'insuffisance hépatique se traduit par une diminution du coefficient azoturique qui est le rapport entre la quantité de l'azote urique et de l'azote totale. Normalement le rapport azoturique varie entre 0,82 et 0,84 ; au cours des lésions

graves du foie, il peut descendre à 0,52 et même 0,44. Il était de 0,48 chez D. (*obs. III*) avant le traitement mercuriel. Sous l'influence de celui-ci il s'est nettement relevé et a atteint 0'53—0,65—, en même temps on notait une augmentation de la diurèse et une amélioration de l'état général, faciès meilleur, moins bronzé, plus reposé en quelque sorte ; en même temps les hémorragies ombilicales cessaient, laissant place seulement à un léger écoulement d'ascite, le temps de coagulation passait de 13'30" à 9'.

D'une façon générale, chez l'homme normal comme chez le cirrhotique, nous avons constaté un relèvement du coefficient azoturique sous l'influence du traitement mercuriel, en même temps, nous observions une diurèse meilleure. Dans un cas, il est vrai (M. W., *obs. VI*). Cette amélioration ne s'est pas traduite par une reprise nette de la diurèse, bien que l'état général du malade se fut amélioré et qu'il « se sentit mieux » selon son expression, qu'avant le traitement. Peut-être est-il nécessaire d'incriminer ici, un barrage rénal ; en effet, nous avons obtenu une diurèse meilleure, en associant la théobromine au neptal, et nous savons que la théobromine est le diurétique rénal par excellence ; en outre, chez ce même malade l'association du 440 B et du chlorure de calcium s'est montrée efficace, et nous étudierons plus loin l'action diurétique des sels de calcium au niveau des tissus.

Enfin, nous remarquerons que dans deux cas, un cas de M. Loeper et un des nôtres, le 440 B a provoqué une baisse du coefficient azoturique. Chez M. B. (*obs.* E) : *insuffisance mitrale décompensée, gros foie, subictère et pleurésie de la base droite*), le coefficient s'abaissait de 0,66 à 0,55 alors que s'accentuait l'ictère, que les phénomènes généraux s'aggravaient et que la diurèse n'était pas modifiée. Nous avons constaté également une diminution du coefficient azoturique chez (M. C., *obs. V*), malgré une élévation de la diurèse — 1.800 cc. au lieu de 650 la veille — il s'abaissa de 0,87 à 0,84, il y avait en même temps une légère recrudescence de l'ictère. Remarquons,toutefois, que l'injection fut pratiquée à une époque où le malade présentait un ictère intense avec foie volumineux et douloureux ; nous pouvons nous

demander si le parenchyme hépatique ne subissait pas à ce moment une évolution aiguë et ne réagissait pas par un hyper-fonctionnement de ses cellules ; introduire alors un toxique n'était-ce pas lui donner un coup de fouet malheureux dont il ne pouvait pour le moment faire les frais ? L'expérience nous commandait donc d'être prudent et de fait, pendant les vingt-neuf jours que dura l'hospitalisation du malade, nous n'avons pratiqué que trois injections ; les résultats obtenus furent d'ailleurs encourageants (amélioration de la diurèse et de l'état général, disparition de l'ascite et de l'ictère). Le dosage du soufre qui fut effectué quelques jours avant son départ de l'hôpital, montra en outre que le parenchyme hépatique était susceptible de réagir.

b) *Coefficient de Maillard.* — Quand la protéolyse hépatique devient défectueuse, il y a augmentation de l'ammoniaque et diminution de l'urée. C'est pourquoi M. Maillard a proposé de rechercher *le coefficient d'imperfection uréogénique.* C'est le rapport de l'azote uréïfiable et de l'azote uréïfiée. Normalement il varie de 4 à 6% suivant le régime, plus faible avec un régime lacté qu'avec une alimentation carnée. « Ce rapport qui « reste normal dans les affections hépatiques bénignes, « écrit M. Labbé, s'élève quand le foie est gravement lésé, « au cours des hépatites graves, des cancers étendus et « des cirrhoses hépatiques avancées. »

Chez nos malades, nous avons noté, au cours du traitement mercuriel des variations de ce coefficient, en quelque sorte parallèles à celles du coefficient azoturique, il y avait élévation de celui-ci alors que diminuait le coefficient de Maillard. A cet égard l'*obs. III* est démonstrative : chez D., le coefficient qui était de 34,96 avant le traitement est à 24 le lendemain de l'injection et à 17,53, 48 heures après.

c) *Dosage du soufre urinaire.* — La fonction soufrée du foie connue de longue date, a été de nouveau bien étudiée ces dernières années par M. Loeper et ses collaborateurs Decourt et Garcin (1). Auparavant Robin et

(1) Loeper, Decourt et Garcin : *La fonction thiopexique et thooxydante du foie* (*Presse Médicale,* 12 mars 1927).

Salkowski avaient fixé le taux du soufre urinaire et admis que l'oxydation de ce soufre était fonction de l'activité du foie (2).

A l'état normal, l'urine contient 2 gr. 20 à 2 gr. 40 de soufre total et 80 % environ de cette quantité, soit 2 grs, est oxydée principalement à l'état de sulfates. Ces sulfates sont de deux ordres : les sulfates minéraux qui se combinent à des bases variables, les sulfates organiques représentés par les indoxyl-sulfates, scatoxyl-sulfates, etc., c'est-à-dire les sulfo-conjugués.

Quant au soufre non oxydé appelé encore soufre neutre il correspond à la cystine, cystéine et peut-être l'urochrome. Les sulfates proviennent pour une faible part de l'alimentation, la majeure partie de ceux-ci ainsi que les sulfo-conjugués sont dûs surtout à la désintégration des matières protéiques qui contiennent environ 2,5 % de soufre ; cette désintégration « dépend en grande partie « du pouvoir oxydant de la glande hépatique, « pouvoir que la maladie, l'intoxication ou l'infection, « les lésions profondes ou superficielles sont susceptibles « de modifier plus ou moins complètement et pendant « plus ou moins longtemps ».

Les travaux de M. Loeper ont montré que le foie fixe du soufre et qu'il l'oxyde ; d'autre part, ce soufre entre avec le fer et les produits aminés sans doute dérivés de l'hémoglobine dans la constitution de sa matière colorante.

L'étude de la fonction thiopexique et thiooxydante du foie, nous permettra donc de doser en quelque sorte l'activité de cet organe. En dosant les sulfates urinaires et en établissant leur rapport avec le soufre neutre, en établissant celui du soufre total et du soufre oxydé, nous serons renseignés utilement sur « le fonctionnement du « foie et surtout sur la partie de ce fonctionnement qui « porte sur l'oxydation du soufre. Et de fait, le taux du « soufre oxydé urinaire est très abaissé dans les hépa- « tites, les cirrhoses, les ictères graves. »

---

(2) Achard : *Troubles des échanges nutritifs* (Tome II).

Dans les urines, les dosages sont déjà très suggestifs et reflètent nettement les troubles du métabolisme. M. Loeper les rechercha aussi dans le sang et par l'étude de la « thiémie », nom sous lequel il désigna la richesse en soufre du milieu sanguin, il montra qu'au cours des affections hépatiques, il y a augmentation du soufre dans le sang de la circulation générale, augmentation « qui « ne peut dépendre que la défaillance, nous dirions « presque du surmenage de la fonction thiopexique ». En outre, comme il existe peu de soufre dans nos aliments, on peut admettre qu'il y a un parallèlisme assez constant entre les variations du soufre total et celles de l'azote. Chez nos malade cirrhotiques, nous avons pu mettre en évidence cette défaillance de la fonction thiopexique et thiooxydante du foie ; nous avons observé une diminution dans les urines du soufre total, du soufre oxydé et du rapport $\frac{SO}{ST}$ inversement sous l'influence de sels mercuriels (440 B), nous avons observé une augmentation qui traduit une amélioration de l'activité fonctionnelle du foie. Ainsi chez C. (*obs. II*) le soufre total est de 0,444 par 24 heures, et le rapport $\frac{SO}{ST} = 91\ \%$ le lendemain de l'injection nous obtenons :

Soufre total	1,560
Rapport SO/ST	100 %

Chez P., (*obs. IV*), la veille de l'injection, l'analyse décelait :

Soufre total	0,384
Rapport SO/ST.....	87 %

24 heures après :

Soufre total	0,506
Rapport SO/ST.....	98 %

Chez C., (*obs. V*) :

Soufre total	0,520
Rapport SO/ST.....	98 %

24 heures après :

Soufre total 0,840
Rapport SO/ST ..... 99 % (1)

De la discussion qui précède nous pouvons conclure que l'action du neptal vis-à-vis du foie semble s'exercer principalement sur la fonction protéolytique de cet organe. L'étude du coefficient azoturique, du coefficient de Maillard et du dosage du soufre urinaire témoignent de cette action.

Tantôt le 440 B provoque une élévation du coefficient azoturique, avec généralement une augmentation de la concentration et de la quantité de l'urée dans les urines : il y a alors amélioration de la fonction protéolytique et de l'insuffisance hépatique, amélioration que viennent en outre attester le coefficient de Maillard et le dosage du soufre. Or nous avons exposé les conceptions nouvelles sur la formation des œdèmes et de l'ascite des cirrhotiques, que certains auteurs attribuent à une élaboration défectueuse des protéines au niveau du foie et qui a sa répercussion sur la pression osmotique des protéines des tissus.

Nous pouvons également, semble-t-il, envisager sous un autre angle, le problème de la diurèse, fonction de l'activité fonctionnelle du foie en admettant qu'une élaboration plus complète de l'urée n'est pas étrangère à la production de cette diurèse : les propriétés diurétiques de l'urée, en effet, ne sont plus à démontrer, et il n'est pas invraisemblable d'invoquer le rôle de cette substance parmi les facteurs extra-rénaux de la diurèse. Par contre, il est des cas où le neptal exerce une action nuisible sur la fonction protéolytique et où nous assistons à une chute du coefficient azoturique. L'insuffisance hépatique est arrivée à une terme trop avancé pour que le foie soit en état de réagir au coup de fouet et à la stimulation que produit le traitement mercuriel ; celui-ci ne réveille plus l'activité des cellules du foie mais

---

(1) Ces dosages sont dus à l'obligeance de M. Lesure.

aggrave leurs lésions. Le neptal est alors contre-indiqué: son action est néfaste.

M. Lecène, nous l'avons vu préconisait avant d'instituer le traitement mercuriel de vérifier l'intégrité du rein par le dosage de l'urée et la constante d'ambard ; nous pensons qu'il importe également de surveiller la fonction protéolytique du foie et d'examiner le coefficient azoturique chez les malades traités par les sels mercuriels.

Enfin, si nous nous plaçons à un point de vue plus général, sans envisager seulement le problème de la diurèse, cette étude du coefficient azoturique nous permettra de porter un pronostic sur l'avenir de nos malades : un coefficient que le neptal diminue est l'indice d'une insuffisance hépatique grave. Chez nos malades, l'amélioration de l'état général coïncide généralement avec une reprise de leur diurèse et une élévation du coefficient azoturique. Mais même dans les cas où cette diurèse est peu modifiée et si le coefficient reste bon, on observe aussi que l'état général s'améliore; le foie n'est pas encore entièrement déficient, il est susceptible de réagir dans une de ses principales fonctions, et cette constation n'est pas sans un intérêt pratique pour le pronostic de cette affection aussi grave qu'est l'insuffisance hépatique.

Ainsi, la diurèse au cours des affections hépatiques n'est pas un phénomène purement rénal « toute l'action » des sels mercuriels ne porte pas exclusivement sur le rein comme le veulent Chabanier et ses collaborateurs qui écrivent : « Il n'y a nulle modification du « métabolisme des protéines ». Nous venons de voir au contraire que cette modification existe. En outre, si l'action du 440 B s'exerçait avant tout sur le rein, comment expliquer que dans certains cas (W., *obs. VI*), nous n'ayons obtenu aucune modification notable de la diurèse alors que la théobromine associée au neptal provoqua une reprise meilleure de celle-ci ; il est vraisemblable d'admettre que la théobromine, diurétique rénal a stimulé le fonctionnement du rein et a favorisé l'élimination de l'eau retenue par le barrage rénal ; le 440 B seul, n'avait pu réussir à le forcer ; par ailleurs

nous n'avons trouvé ni albumine ni cylindre dans les urines du malade, l'urée sanguine fut légèrement modifiée : (0,52 au lieu de 0,49 avant l'injection et ces constatations nous permettent d'éliminer, croyons-nous, une néphrite fonctionnelle toxique par le traitement mercuriel.

Nous allons voir, maintenant, qu'en dehors du facteur rénal, vient s'ajouter au facteur hépatique un facteur tissulaire, dont les modifications pourront aussi expliquer le mécanisme de la diurèse.

LE FACTEUR TISSULAIRE

En même temps que nous recherchions l'action du 440 B sur le fonctionnement de la cellule hépatique, nous avons étudié l'action de celui-ci sur le métabolisme de l'eau dans les tissus. Le mécanisme des œdèmes, en effet, n'est simple qu'en apparence, et tous ne relèvent pas d'une même pathogénie. A côté du facteur mécanique circulatoire, ou rénal qui fut d'abord seul mis « en vedette », apparaît « l'importance du facteur tissulaire et humoral » que de nombreuses recherches, ces dernières années ont fait ressortir.

Dans le métabolisme de l'eau, il est nécessaire de tenir compte, non seulement, du facteur circulatoire et rénal, mais il faut également faire intervenir l'affinité des tissus pour l'eau, c'est-à-dire leur hydrophilie.

Cette affinité est elle-même sous la dépendance de « divers équilibres physiologiques : équilibres acido-basique, minéro-minéral, lipocitique, pression osmotique des protéines ». Autant d'équilibres dont les perturbations peuvent faire varier l'hydratation des tissus et créer ainsi des œdèmes. Il n'entre pas, dans le cadre de cette étude, d'étudier longuement cette affinité des tissus pour l'eau, de nombreux travaux l'ont bien mise en évidence. Nous avons vu, au chapitre précédent que la pathogénie des œdèmes, chez les malades atteints de cirrhoses, ne pouvait relever exclusivement d'un facteur mécanique, nous avons ainsi exposé les théories de Le Damany, Roger, Govaerts, Fiessinger, M. Labbé, sur le rôle de la cellule hépatique et des tissus.

L'abaissement de la pression osmotique des protéines, la diminution du P H, l'augmentation du coefficient lipocytique, les troubles de l'équilibre minéro-minéral, soit au profit des substances hydratantes (*sodium*), soit au profit des substances déshydratantes (*calcium*), et que nous étudierons avec plus de détails lorsque nous envisagerons l'action du neptal sur le métabolisme du calcium,

telles sont les causes qui peuvent faire varier l'hydratation des tissus.

Cliniquement trois tests ont été proposés pour la décéler :

1° le test cutané d'hydrophilie d'Aldrich et Clure ;

2° le test d'imbibition de Labbé et Violle ;

3° le test de transsudation de M. Fiessinger.

Nous avons retrouvé, chez nos malades ascitiques, cette aptitude des tissus à s'hydrater. Nous avons recherché les modifications qu'elle subissait sous l'influence d'injections de 440 B. Nous avons eu recours au test cutané d'hydrophilie d'Aldrich et Clure.

Il consiste à injecter dans l'épaisseur du derme $\frac{2}{10}$ de cm^3 d'un solution de Na Cl à 8'5 0/1.000 ; il se produit une élevure locale, sorte de boule d'œdème circonscrite par une mince zone érythémateuse, d'un blanc neigeux, à la surface de laquelle se dessinent nettement les pores de la peau. Cette boule se résorbe lentement entre 30 et 90 minutes environ chez l'individu normal alors que sa résorption peut être très rapide, à peine quelques minutes chez le malade œdématié. Cependant, chez l'individu qui ne présente pas d'œdème on peut assister à une résorption assez rapide au-dessous de 30', ce qui semble indiquer, en de tels cas, une affinité toute particulière des tissus pour l'eau. Aldrich et Clure ont appliqué leur test, chez des enfants atteints de néphrite avec rétention chlorurée, ils ont noté, principalement, que d'une manière générale la disparition de la boule d'œdème est fonction de l'œdème : elle est d'autant plus rapide que celui-ci est plus accentué et inversement.

D'autre part, dans les œdèmes en voie de constitution, un temps de disparition très diminué, précède de plusieurs jours les signes cliniques de l'œdème et « inversement dans les œdèmes en voie d'amélioration on observe un temps de disparition augmenté avant que l'œdème ait montré quelque tendance à la décroissance.

En France, Chevalier et Stiffel, reprirent ces expériences. Ils virent en particulier que chez les ascitiques, on note un temps de disparition qui diminue à mesure que le liquide d'ascite augmente, que plus le temps de disparition est court, plus l'ascite se reproduit vite. Ils en concluent que pratiquement l'indication de la ponction peut être basée sur ce test.

La diminution du temps de disparition de la boule d'œdème indique toujours une soif d'eau des tissus.

Les expériences de MM. Labbé, Violle et Azerad, concluent dans le même sens : qu'il s'agisse de solutions de sérum hypertoniques ou de solutions isotoniques, ils notent une action identique ; aucune question de concentration et par suite de tension osmotique n'intervient dans la réalisation de ce phénomène.

Nous avons pratiqué chez nos malades des tests d'hydrophilie dans le derme de la région autéro-externe de l'avant-bras, en dehors de toute zone œdématiée et chaque fois aux deux bras, avant et après injection de 440 B.

Chez le sujet normal nous avons observé, après injection une augmentation du temps de résorption de la boule d'œdème.

Ainsi dans l'*observation n°* 1, le temps nécessaire de la résorption de la boule d'œdème est :

Bras droit, résorption. . . . . 40'

Bras gauche, résorption. . . . 37'+

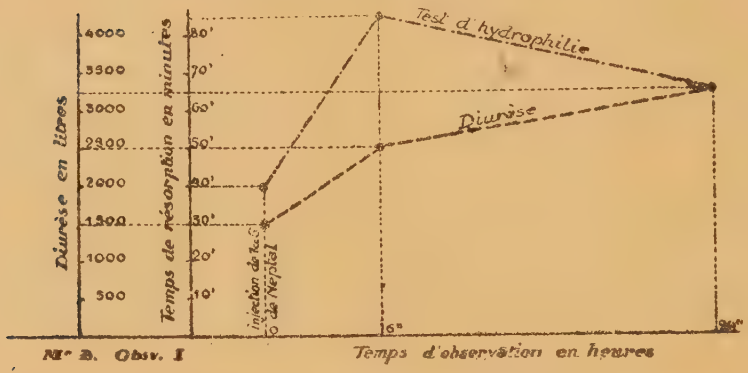
6 heures après injection, avec une diurèse de 2.500 cc., il s'élève à :

Bras droit, résorption. . . . . 84'

Bras gauche, résorption. . . . 80'

24 heures après une élimination urinaire qui, de 1.400 cc. a atteint 3.250 cc., il est encore de :

Bras droit, résorption. . . . . 62'
Bras gauche, résorption. . . . 63'



Dans l'*observation n°* II, la résorption avant l'injection s'effectue : (urines, 1.200 cc.)

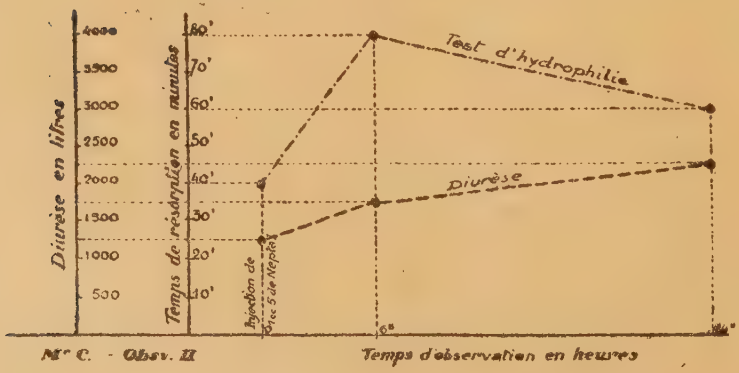
Bras droit, résorption. . . . . 38'+
Bras gauche, résorption. . . . 35'+

6 heures après l'injection (urines, 1.800 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 75'
Bras gauche, résorption. . . . 70'

24 heures après (urines, 2.300 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 57'
Bras gauche, résorption. . . . 50'+

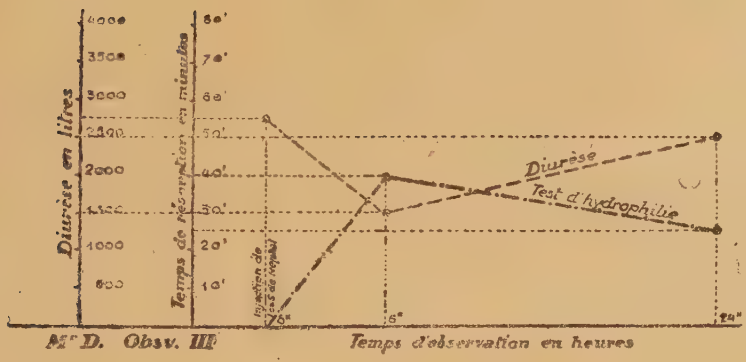


Les résultats sont non moins nets chez les malades atteints de cirrhose ascitogène avec œdèmes périphériques. Avant tout traitement, chez l'un d'eux (*observation III*), la résorption presque instantanée aux deux bras, met 40' à s'effectuer 6 heures après l'injection avec un débit urinaire de 1.500 cc.

24 heures après (urines, 2.500 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 27'+

Bras gauche, résorption. . . . 25'



Avant la deuxième injection, le débit urinaire étant de 3.500 cc., nous obtenons :

Bras droit, résorption. . . . . 10'

Bras gauche, résorption. . . . 14'

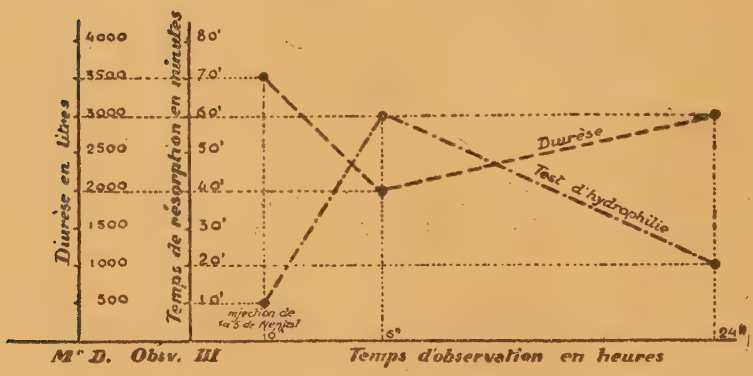
6 heures après l'injection (urines, 2.000 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 58'

Bras gauche, résorption. . . . 66'+

24 heures après l'injection (urines, 3.000 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 20'
Bras gauche, résorption. . . . 27'



Chez ce malade, le temps de résorption, 48 heures après l'injection était le même qu'avant et parallèlement à cette diminution et malgré une polyurie abondante s'élevant parfois à 4.500 et même 5.000 cc., on observait une augmentation rapide de l'ascite, nécessitant de fréquentes ponctions : 4 ponctions (8, 6, 7, 6 litres 5) du 19 février au 8 mars.

Il existe donc là une affinité toute spéciale de ses tissus pour l'eau que le neptal diminuait seulement d'une façon passagère.

Chez un autre de nos malades (*observation IV*), l'amélioration fut plus nette et plus durable.

Avant tout traitement et avec un débit urinaire de 500 cc., on observait :

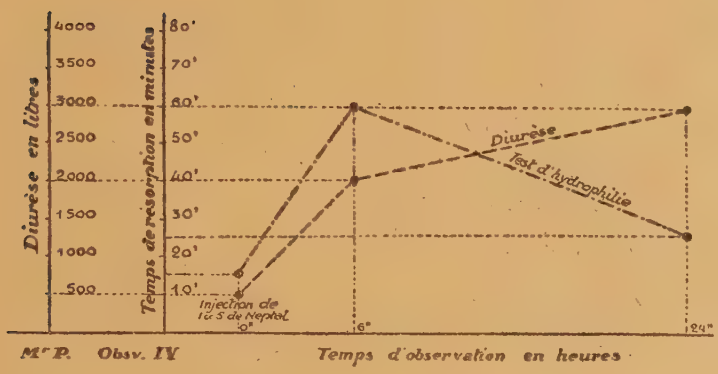
Bras droit, résorption. . . . . 12'+
Bras gauche, résorption. . . . 10'+

6 heures après (urines, 2.000 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 60'
Bras gauche, résorption. . . . 56'+

24 heures après (urines, 3.000 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 25'
Bras gauche, résorption. . . . 20'



Avant la deuxième injection, nous obtenons :

Urines : 600 cc.

Bras droit, résorption. . . . . 18'
Bras gauche, résorption. . . . 16'

6 heures après (urines, 2.000 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 75'
Bras gauche, résorption. . . . 67'

24 heures après (urines, 3.250 cc.) :

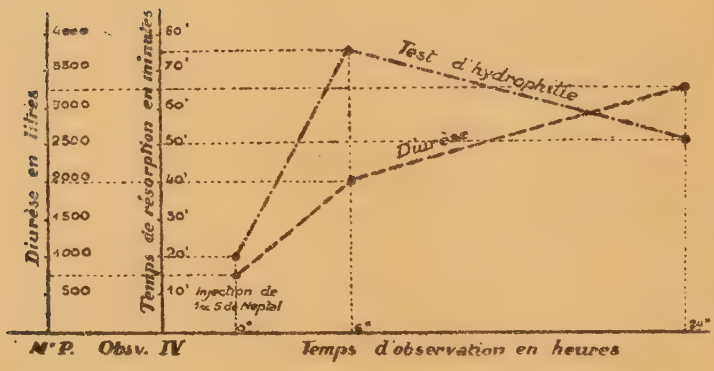
Bras droit, résorption. . . . . 45'
Bras gauche, résorption. . . . 32'

Avant la septième injection de neptal (urines, 750 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 30'
Bras gauche, résorption. . . . 28'

24 heures après l'injection (urines, 3.000 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 48'
Bras gauche, résorption. . . . 43'



Nous avons interrompu le traitement après cette série de 7 injections et nous avons alors pu constater une amélioration progressive de la diurèse et du test d'hydrophilie. Quinze jours après, la diurèse se maintenait à un taux variant de 1.200 à 1.500 cc., parallèlement l'ascite a rétrocédé et le test d'hydrophilie donnait les chiffres suivants:

Bras droit, résorption. . . . . 66'+
Bras gauche, résorption. . . . 61'+

Dans l'*observation V*, nous avons eu l'occasion d'appliquer le traitement à une cirrhose hypertrophique au début avec ascite et œdème malléolaire. A l'entrée du malade, le test d'hydrophilie nous a permis de déceler l'affinité très grande de ses tissus pour l'eau ; l'élimination urinaire étant de 650 cc., la résorption de la boule d'œdème s'effectuait en 12' aux deux bras. Nous pratiquons une injection de 1 cc. 5 de 440 B.

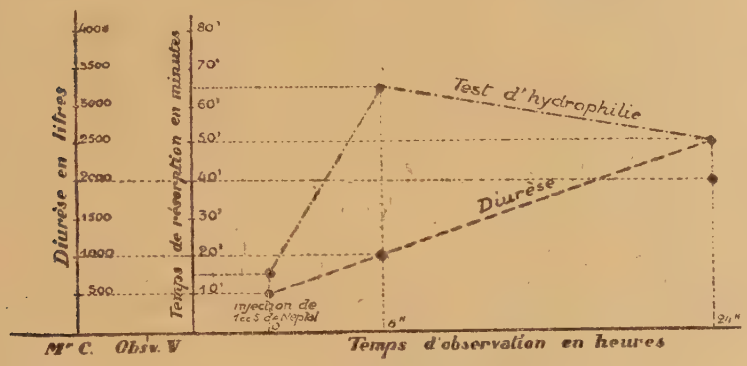
6 heures après cette injection (urines, 1.000 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 65'
Bras gauche, résorption. . . . 59'+

24 heures après l'injection (urines, 1.800 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 49'+
Bras gauche, résorption. . . . 36'+

On constate à ce moment que l'œdème malléolaire a disparu et une diminution notable de l'ascite.



Avant la deuxième injection pratiquée 5 jours après, le débit urinaire est de 1.000 cc.:

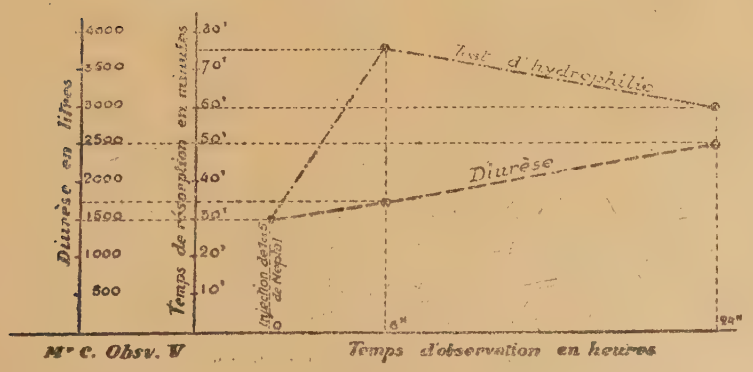
Bras droit, résorption. . . . . 31'
Bras gauche, résorption. . . . 26'

6 heures après cette injection (urines, 1.800 cc.) :

Bras droit, résorption. 75,
Bras gauche, résorption. . . . 71'+

24 heures après l'injection (urines, 2.500 cc.) :

Bras droit, résorption. . . . . 58'+
Bras gauche, résorption. . . . 42'+



Quinze jours après cette deuxième injection la diurèse atteint encore 2 litres par 24 heures, l'épanchement ascitique a complètement disparu, les flancs sont redevenus sonores.

Nous avons pu observer le rôle que joue l'hydrophilie des tissus dans l'étiologie des œdèmes cirrhotiques chez un autre de nos malades (W., *obs. VI*). Avant le traitement nous obtenions les chiffres suivants sur la durée de la résorption de la boule d'œdème.

Bras droit, résorption. . . . . 13'
Bras gauche, résorption. . . . 11'

6 heures après injection de neptal :

Bras droit, résorption. . . . . 47'
Bras gauche, résorption. . . . 44'

Le débit urinaire était seulement de 600 cc..

Le lendemain, alors que la diurèse ne dépassait pas 750 cc. :

Bras droit, résorption. . . . . 29'
Bras gauche, résorption. . . . 28'

Dans le chapitre précédent, nous avons admis chez ce malade l'existence d'un barrage rénal qui s'opposait à l'élimination de l'urine et de l'eau provenant de la déshydratation des tissus, barrage que levait la theobromine diurétique rénal.

D'autre part, nous avons constaté chez ce même malade que l'ingestion seul de sels de calcium ($Ca\ Cl^2$) maintenait le temps de résorption de la boule d'œdème à 25'.

Ainsi, d'après les résultats que nous venons d'exposer nous pouvons conclure que les injections de sels mercuriels produisent une modification de l'équilibre aqueux des tissus : la boule d'œdème met le maximum de temps à se résorber dans les heures qui suivent l'injection. Il est vraisemblable d'admettre qu'il se produit rapidement une désimbibition des albumines des tissus « celles-ci « ne paraissent plus capables de retenir toute leur eau » qui doit probablement passer dans le sang, l'élimination

par voie rénale est alors rendue possible. Quel est le mécanisme de cette désimbibition ? Le champ est ouvert aux hypothèses et nous avons exposé les théories de Roger, Le Damany qui croient à un trouble de l'élaboration des protéïnes d'origine hépatique, trouble, qui pour Govaerts « amènerait l'abaissement de la pression « osmotique des protéïnes et par suite l'extravasation « d'eau ».

Nous avons, en outre, par quelques examens de laboratoire cherché à vérifier les modifications que subissaient les albumines du sang et le rapport *sérine sur globuline* après une injection de 440 B ; mais les résultats inconstants que nous avons obtenus ne nous permettent pas de tirer une conclusion précise ; nous avons observé, en effet, une augmentation de l'albumine totale du sang après une injection de 440 B, mais, dans un cas le rapport $\frac{S}{G}$ augmentait, alors qu'il diminuait légèrement dans un autre cas ; il serait intéressant de reprendre ces recherches que des examens de laboratoire déjà nombreux ne nous ont pas permis de poursuivre chez le même malade.

Nous avons pu en même temps constater que le 440 B provoquait un abaissement du taux de la cholestérine et chez l'un de nos malades notamment (C., *obs. II*), celle-ci, de 2 gr. 30 0/00 avant l'injection s'abaissait à 1 gr. 92 0/00 24 heures après, soit une diminution de 0 gr. 38 0/00: Or, nous savons que la richesse des tissus en cholestérine ou qu'un coefficient lipocytique élevé est un facteur d'hydratation.

Enfin l'équilibre minéro-minéral que nous allons maintenant étudier, est un des facteurs importants du métabolisme de l'eau au niveau des tissus. Quoiqu'il en soit, on ne saurait nier l'importance du facteur tissulaire dans le mécanisme de la diurèse mercurielle.

L'EQUILIBRE MINEROMINERAL DANS LA DIURESE MERCURIELLE

Parmi les divers équilibres physiologiques dont nous avons parlé au chapitre précédent et qui interviennent dans l'hydrophilie des tissus, l'équilibre minérominéral est celui qui a été le plus étudié et celui « qui semble aussi, pense M. Labbé, jouer le plus grand rôle dans l'équilibre hydrique ».

Ce rôle est complexe et multiple. D'une part il est un des facteurs importants de l'équilibre osmotique de l'organisme : le rein, en éliminant rapidement l'eau et les chlorures, contribue à maintenir cet équilibre. Widal, dans sa théorie, ne tenait compte que du chlorure de sodium et ses expériences avec celles de Javal ont montré que c'est à ce sel que l'on devait les œdèmes des brightiques ; que le rein devienne imperméable, il y a alors rétention du Na Cl dans l'organisme par conséquent la concentration dans les humeurs augmente ce qui secondairement détermine en quelque sorte un appel d'eau pour maintenir la pression osmotique nécessaire à la vie des cellules. Par ses expériences sur l'homme il a montré que les œdèmes diminuent si on fait diminuer la quanté de Na Cl des régimes et inversement.

Pour Widal il y avait donc rétention chlorurée primitive alors que pour M. Achard il s'agit de rétention hydrique primitive ; « par suite de troubles fonctionnels rénaux des produits toxiques retenus dans les tissus retiennent à leur tour l'eau, qui pour rétablir l'équilibre osmotique appelle secondairement le chlorure de sodium dans les espaces lacunaires ».

Cependant, qu'il agisse sur le facteur rénal d'une façon primitive comme le veut Widal ou d'une façon secondaire, comme le pense Achard, ce rôle du Na Cl n'est pas sans soulever quelques objections et entre autres on objecte qu'il n'y a pas toujours parallélisme entre l'intensité de la rétention hydrochlorurée et celle

des œdèmes, comme le prouve l'existence des rétentions sèches (Ambard et Beauzard). D'autre part, il existe des œdèmes en l'absence de rétention chlorurée (chlorurémie inférieure à la normale chez certains brightiques œdémateux). On le voit, le rôle des sels dans le mécanisme rénal des œdèmes est complexe et assez obscur. Aussi paraît-il légitime avec Achard et Loeper de faire intervenir des causes extra-rénales et de rechercher l'action des minéraux en dehors de l'équilibre osmotique et d'étudier leur rôle au niveau des tissus.

Lœb a montré que certains minéraux avaient des propriétés hydratantes et parmi ceux-ci, il faut ranger le magnésium, le potassium et principalement le sodium, alors que d'autres minéraux étaient doués de propriétés inverses et étaient déshydratants et diurétiques. Le plus important parmi eux, le calcium, fut bien étudié par Blum de Strasbourg. Blum reprenant la théorie de Lœb, dissocia, l'ion Na et l'ion Cl, il montra que dans l'œdème des brightiques il fallait tenir compte surtout de l'ion Na ; d'ailleurs les autres sels de sodium quoique, à un degré moindre, ont des propriétés hydratantes : ainsi le sulfate de soude (Achard et Paisseau), l'iodure de Na (Aubel et Mauriac). M. Labbé détermina des œdèmes chez les brightiques par ingestion de bicarbonate de soude « pourtant il semble bien, ajoute-t-il, « que comme le dit Blum, la rétention simultanée de « l'ion Cl et de l'ion Na, offre la condition la plus « favorable à l'hydratation ». Par contre Blum montra que l'ingestion de certains autres chlorures, chlorure de magnésium et surtout chlorure de calcium provoque une déshydratation des tissus et une diurèse abondante avec abaissement du poids de l'individu en observation ; en outre par l'analyse des humeurs des brightiques œdématiés on constate que le taux du calcium est abaissé alors que s'élève celui du sodium.

« Enfin les expériences d'Ellinger, qui réalisaient des « circulations artificielles de liquides divers par l'aorte « abdominale dans des arrière-trains de grenouilles « séparés du reste du corps, prouvent que certains ions « salins peuvent modifier l'hydrophilie des tissus et « causer des œdèmes. De même Aubel et Mauriac ont

« montré que le muscle normal, plongé dans du liquide « d'œdème et qui s'imbibe normalement, retient avec « l'eau du Cl et du Na et perd du potassium, modifi- « cations de l'équilibre minéro-minéral qui peuvent « rendre compte de l'augmentation de la teneur en eau « du tissu immergé ». (Zuccarelle : Notions actuelles sur la pathogénie des œdèmes).

Au cours des cirrhoses avec ascite, le rôle de l'ion Na et de l'ion Ca, dans les variations de l'hydrophilie tissulaire n'est pas moins évident. Déjà, Chauffard avait montré les bienfaits du régime hypo-chloruré sodique chez les cirrhotiques. Blum et Carlier ont insisté sur le rôle déshydratant du chlorure de calcium et ont préconisé dans le traitement de l'ascite d'associer aux diurétiques mercuriels du chlorure de calcium ou d'ammonium « l'ingestion préalable de ces sels, écrivent-ils, « pendant trois ou quatre jours produit une chloro- « acidose avec natropénie, état caractérisé par son action « déshydratante. Si l'on fait alors agir à ce moment les « produits mercuriels, on obtient une abondante diurèse « avec un minimum de substance même dans les cas où « le médicament employé seul ne donnait aucun « résultat. » Nous avons pu, nous-mêmes, vérifier les bienfaits de cette association chez un de nos malades (*observ. VI*, M. W.) où l'action du neptal fut renforcée par une dose quotidienne de deux cuillerées à café de chloro-calcion ou 4 grs de $cacl^2$. Les propriétés déshydratantes et diurétiques des sels de calcium étant ainsi étaiblies pour de nombreux travaux antérieurs il nous a paru légitime de rechercher chez nos malades les variations que subissait le taux de calcium dans les humeurs sous l'influence du neptal. En d'autres termes il était intéressant de rechercher si le 440 B ne provoquait pas une augmentation du calcium circulant dans le sang : ainsi pourrait s'expliquer l'action diurétique des sels de mercure.

D'où provient ce calcium mis ainsi en évidence par l'anlyse chimique et en quelque sorte mobilisé dans l'économie ? Prévost, de Genève, admet que les sels mercuriels produisent une décalcification des os et que cette décalcification est parallèle à la calcification des reins, que nous avons étudiée plus haut. Au cours de ses

expériences faites sur les rongeurs, il montra que parfois elle est assez accusée pour rendre les épiphyses des os longs mobiles sur les diaphyses. En outre, l'analyse chimique des os longs au cours de l'intoxication mercurielle a démontré que la décalcification des os produit dans le tibia une diminution des parties minérales atteignant habituellement —2 à —4 % et pouvant atteindre —9 à —10 %. Il conclut que c'est à la « décalcification des os qu'il faut attribuer l'accumulation de dépôts calcaires dans les reins par voie d'élimination » (1). C'est là également l'opinion de Brouardel (2).

Chez le sujet non œdématié (*observation II*), mis au régime lacté intégral, le dosage effectué par M. Tonnet, montra 0 gr. 424 de CaO par litre de sang avant injection de neptal. 24 heures après une injection de 1 cc. 5 de ce produit, la teneur du sang en CaO passe à 0,507 par litre, soit une augmentation de 0,083.

Chez un de nos malades atteint de cirrhose éthylique au début avec ascite et ictère (*observation V*), il y avait 0 gr. 176 de CaO par litre avant injection. 24 heures après nous trouvons 0 gr. 284 de CaO par litre, soit une augmentation de 0 gr. 108.

Enfin, chez W. (*obs. VI*) cette augmentation du calcium du sang est on ne peut plus nette : de 0 gr. 136 la quantité de CaO, 24 heures après l'injection de 440 B s'élève à 0 gr. 436 par litre, soit une augmentation de 0,30 par litre.

Ainsi, le taux du calcium est nettement augmenté dans le sang après une injection de 440 B ; l'analyse chimique le prouve. Nous avons eu légalement l'occasion de vérifier chez un de nos malades, W. (*obs. VI*) ce qu'écrivait Blum sur le traitement des ascites cirrhotiques par l'association de sels mercuriels et de chlorure de calcium : là où le produit mercuriel demeurait seul inefficace, l'association avec le $cacl^2$ a permis un résultat meilleur, et ce résultat se traduisait en même temps par une déshydratation des tissus, que nous avons pu mettre en

(1). L. Prévost. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, n° 11, 1882.
(2) Brouardel. *Les Intoxications.*

évidence, comme nous l'exposions au chapitre précédent par le test d'hydrophilie et cette concordance des résultats que nous fournissent d'une part, le laboratoire et la clinique de l'autre, nous permettent de conclure comme nous le faisions à la fin de notre exposé sur le rôle des tissus dans la diurèse mercurielle, que le phénomène ne peut être expliqué par le seul mécanisme rénal, mais qu'il est nécessaire de faire intervenir les autres facteurs que nous venons d'étudier.

CONCLUSIONS

Des résultats que nous avons obtenus au cours de nos expériences, nous pouvons conclure que :

1° La diurèse provoquée par les sels de mercure n'est pas simplement une diurèse rénale ;

2° Ces sels agissent également sur la cellule hépatique, les humeurs et les tissus ;

3° Leur action sur la cellule hépatique peut être double : tantôt, ils améliorent la fonction hépatique et plus spécialement, semble-t-il, la fonction protéolytique et nous aurons une élévation du coefficient azoturique ; tantôt le coefficient azoturique est abaissé, l'action du médicament est néfaste sur un organe qui ne réagit plus et dont l'insuffisance ira en s'aggravant ;

4° Le traitement par les sels mercuriels offre donc un élément pronostic de l'insuffisance hépatique qu'il n'est pas sans intérêt de connaître ;

5° Les sels mercuriels diminuent l'hydrophilie des tissus qui abandonnent rapidement leur eau ;

6° Les sels mercuriels agissent sur le métabolisme du calcium dont le taux dans le sang est sensiblement augmenté, et dont les propriétés diurétiques ne sont plus à démontrer ;

7° Il n'est pas sans intérêt de connaître ces différents facteurs de la diurèse par les sels de mercure car s'il est vrai qu'il est bon de surveiller la fonction rénale, il n'est pas moins nécessaire de contrôler le facteur hépatique pour ne pas s'exposer à obtenir des résultats malheureux au cours du traitement.

Vu : Le Doyen,
ROGER.

Vu : Le Président,
M. LOEPER.

Vu et Permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

LES DIURÉTIQUES MERCURIELS EN GÉNÉRAL

JENDRASSIK. — Das Calomel als Diuréticum, Deutsches Archiv. f. Klin, t. XXXIX.

G. SÉE. — Le calomel dans les hydropisies cardiaques. *Semaine Médicale*, 1889, n° 4.

MILIAN et LELONG. — Le cyanure de mercure dans les cirrhoses veineuse. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 28 juillet 1922.

BLUM et SCHWAB. — Action diurétique des composés mercuriels. *Presse Médicale*, 1922, n° 46.

M. FIESSINGER. — L'action diurétique des sels mercuriels. *Journal des Praticiens*, 1922.

AMBARD et BLUM. — Archives des Maladies du Rein, 15 mars 1923.

M. LEVÊQUE. — Sur la diurèse par les sels mercuriels. *Prat. Méd. Paris*, 1924.

TIFFENEAU et BOYER. — Action diurétique des composés mercuriels. *Paris-Médical*, 1924.

BRUNN. — Salyrgan, ein neues nijierbanes diuretikum *Wien Klin Woch*, 1924, n° 37.

MARTIN (H.). — De quelques résultats du traitement des ascites cirrhotiques par le cyanure de mercure. (Thèse de Paris, 1927).

LE NEPTAL

MOUQUIN, GIROUX et SCHMIDL. — Un nouveau diurétique mercuriel, le « 440 B ». *Paris-Médical*, n° 20, 1927.

CARNOT, BARIETY et BOLTANSKI. — L'action diurétique du « 440 B » chez les cirrhotiques. *Paris-Médical*, 1927, n° 20.

LIAN et PUECH. — De la diurèse provoquée par l'injection de salyrgan et de « 440 B ». *Paris-Médical*, 1927, n° 30.

M. FIESSINGER. — Les effets du nouveau diurétique français, le « 440 B » de Fourneau. *Journal des Praticiens*, 1927, n° 30.

BLUM et CARLIER. — Du mode d'emploi des diurétiques mercuriels. *Presse Médicale*, n° 196, 1927.

PUJOL. — Recherches expérimentales et cliniques sur l'action diurétique du composé « 440 B ». *Toulouse Médical*, n° 23, 1927; *Presse Médicale*, n° 96, 1927; *Concours Médical*, 1928.

SCHMIDL. — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques de la série cyclique. Thèse de Paris, 1927.

DROUET. — A propos de l'action diurétique du « 440 B ». *Concours Médical*, n° 3, 1928.

BELITRANDI. — Contribution à l'étude clinique d'un nouveau diurétique mercuriel, le Neptal. Thèse de Bordeaux, 1928.

NICK. — Etude clinique sur les propriétés diurétiques du composé mercuriel « 440 B ». Thèse de Lille, 1928.

CHABANIER, LEBERT et LUMIÈRE. — Analyse de l'action « 440 B ». *Presse Médicale*, n° 4, 1928.

LECÈNE, D'ALLAINES et WOLFROMM. — Analyse de l'action du « 440 B ». *Presse Médicale*, n° 12, 1928.

BLUM et CARLIER. — De l'emploi des diurétiques mercuriels. Application au traitement de l'ascite de la cirrhose atrophique du foie et de la cirrhose cardiaques. *Presse Médicale*, n° 23, 1928.

LES ŒDÈMES ET LA DIURÈSE

J. ZUCCARELLI. — Les notions actuelles de la pathogénie des œdèmes. *Pratique Médicale Française*, mai 1928, n° 13.

ROGER. — Médecine expérimentale.

ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs.

M. LABBÉ et VIOLLE. — Le métabolisme de l'eau.

M. LABBÉ. — Traitement des œdèmes. *Médecine Internationale*, novembre 1928.

ACHARD. — Pathogénie de l'œdème. *La Médecine*, mars 1928.

VIOLLE et DUFOURT. — Recherches expérimentales sur l'équilibre minéral. *Presse Médicale*, 11/8/1928.

FEUILLÉ. — Dédoublement acido-basique du chlorure de sodium dans l'organisme. *Bull. et Mem. de Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26/6/25, n° 23.

KEITH, BARBIER, WHELAN. — A Study of the action of ammonium chloride and organic mercury compounds. *J. Chir Investigations*, n° 3, 1926.

VILLARET, BESNARD et BLUM. — Contribution à l'étude étiologique des cirrhoses chroniques dites alcooliques. Arch. Mal. de la peau, (t. XII), n° 5, sept. 1922.

M. FIESSINGER, WOLF. — La pathogénie des cirrhoses, classification et groupement anatomo-cliniques. *Presse Médicale*, 17 mars 1923.

LŒPER, LESURE et TONNET. — La fonction thiopexique et thiooxydante du foie. *Presse Médicale*, n° 21, du 12 mars 1927 et *Progrès Médical*, janvier 1927.

LŒPER. — La thiemie normale et pathologique. *Progrès Médical* du 13 novembre 1926, p. 1.702.

LŒPER, DECOURT et GARCIN. — La fonction soufrée de la surrénale. *Presse Médicale* du 26 septembre 1926.

LŒPER, OLLIVIER et DECOURT. — Le soufre et la mélanodermie des cirrhoses. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 26 mars 1926.

LŒPER, LESURE et TONNET. — La fonction thiopexique de la surrénale. *C. R. Soc. Biol.* 1926.

LŒPER, DECOURT et TONNET. — La mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 19 février 1926.

LŒPER, DECOURT et TONNET. — La libération du soufre dans l'hemolyse. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1926.

LEVÊQUE. — Recherches cliniques et physio-pathologiques sur les ascites. Thèse de Paris 1923.

FIESSINGER et BRODIN. — Le syndrome ictéro-ascitique des hépatites scléreuses. *Presse Médicale*, n° 12, 1924.

FIESSINGER. — De l'ascite des cirrhoses. *Journal des Pratisiens*, 31 mars et 7 juin 1924.

BESNARD et BIANCI. — Considérations sur la pathogénie des œdèmes. *Presse Médicale*, 7 juin 1924.

VILLRET, BESNARD et BLUM. — Contributions à l'étude des œdèmes d'origine hépatique. *Paris-Médical*, 31 octobre 1925.

FIESSINGER et WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique.

LEBLANC. — La pathogénie des œdèmes et le pouvoir d'imbibition des œdèmes. Thèse de Paris 1919.

VIOLLE. — Recherches sur l'imbibition tissulaire, l'influence du P.H. humoral. *Ann, inst. hydrologie et climatologie*, 1925.

GOVAERTS. — Du rôle de la pression osmotique des protéïnes du sang dans la pathogénie des œdèmes.

BLUM. — Recherches sur le rôle des sels alcalins dans la pathogénie des œdèmes. *Presse Médicale*, 29 sept. 1921.

BLUM, AUBEL et HANSKNECHT. — L'action diurétique des sels de calcium dans les œdèmes généralisés. *Soc. Méd. Hôp.*, 25 novembre 1925.

TEST D'HYDROPHILIE

ALDRICH, I. C. A. et M. CLURE — Time required for disappearance of indradermaly injected salt solutions. (Journ. amér. *Méd. Assoc.*, 27/7/23).

ALDRICH, I. C. A. et M. CLURE. — The intradermal solution test. (Journ. amér. *Méd. Assoc.* 3/5/24).

AZERAD. — Aldrich and M. C. Clure's cutaneous test of hydrophilic. *Médecine*, juillet 1927.

CHEVALLIER P. et STIFFEL. — La mesure de l'équilibre hydrique par l'intradermo réaction à l'eau chlorurée sodique. *Soc. de Biol.*, 14 nov. 1925.

RIBADEAU DUMAS et Mlle TISSERAND. — *Soc. Médicale des Hôp.*, n° 39, décembre 1925.

LABBÉ M. et BITH H. — *Presse Médicale*, 10 février 1912.

LABBÉ M., VIOLLE P.-L., et AZERAD A. — *Presse Médicale*, et des serosités des sujets œdématiés. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCII, p. 963, 28/3/25.

LABBÉ M., VIOLLE P.-L. et LELIÈVRE. — *C. R. Soc. de Biol.*, 16/3/25.

LABBÉ M., VIOLLE P.-L. et AZERARD A. — *Presse Médicale*, n° 41, 22/5/26.

TABLE DES MATIÈRES

I *Introduction* 5

II *La théorie rénale* 8

III *Observations et expériences* 11

a) Sujets normaux 11

b) Hépatites avec ascites 16

IV *Le facteur hépatique* 39

a) Etude du coefficient azoturique.... 42

b) Etude du coefficient de Maillard.. 47

c) Dosage du soufre de l'urine..... 48

d) La glycosurie alimentaire..... 48

V *Le facteur tissulaire* 57

VI *L'équilibre minéro-minéral dans la diurèse mercurielle* 68

VII *Conclusions* 73

VIII *Bibliographie* 74